



Agencja Oceny Technologii Medycznych Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie ceny urzędowej leku Aloxi (palonosetron):

- 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, EAN 5909990219506, we wskazaniu: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- 500 mcg, kapsułki miękkie, EAN 5909990965106, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-OT-4350-9/2013

Data ukończenia: 13 września 2013 r.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (Angelini Pharma Polska Sp. z o. o.).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.) zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Angelini Pharma Polska Sp. z o.o.)

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. Nr 112, poz. 1198 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2002 r., Nr 101, poz. 926 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych.

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Wykaz skrótów

5-HT3	– 5-hydroksytryptamina - serotonina
5-HT3 RA	– Antagonista receptorów serotoninowych
AE	– (ang. <i>Adverse event</i>) – Zdarzenie niepożądane
AC	– Schemat doksorubicyna + cyklofosfamid
AOTM	– Agencja Oceny Technologii Medycznych
APR	– Aprepitant
ASCO	– (ang. <i>American Society of Clinical Oncology</i>) – Amerykańskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej
BC-CCLP	– (ang. <i>Breast Cancer – Cyclophosphamide</i>) – Cyklofosfamid w ramach adjuwantowej terapii raka piersi
BIA	– Analiza wpływu na system ochrony zdrowia
CC	– (ang. <i>Complete control</i>) – Całkowita kontrolna nudności i wymiotów
CDEC	– (ang. <i>The Canadian Drug Expert Committee</i>) – Kanadyjski Komitet ekspertów dotyczących leków, przy Kanadyjskiej Agencji Leków i Technologii Medycznych (CADTH)
ChPL	– Charakterystyka produktu leczniczego
CINV	– (ang. <i>Chemotherapy induced nausea and vomiting</i>) – Nudności i wymioty indukowane chemioterapią
CI	– (ang. <i>Confidence interval</i>) – Przedział ufności
CR	– (ang. <i>Complete response</i>) – Całkowita odpowiedź na leczenie
CTH	– Chemioterapia
DEX	– Deksametazon
EC	– Schemat epirubicyna + cyklofosfamid
EMA	– (ang. <i>European Medicines Agency</i>) – Europejska Agencja Leków
EORTC QLQ-C30	– (ang. <i>European Organization for Research and Treatment Quality of Life Questionnaires</i>) – Kwestionariusz służący do oceny jakości życia
ESMO	– (ang. <i>European Society for Medical Oncology</i>) – Europejskie Towarzystwo Onkologiczne
FDA	– (ang. <i>United States Food and Drug Administration</i>) – Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych w Stanach Zjednoczonych
FLIC	– (ang. <i>Functional Living Index-Cancer</i>) – Kwestionariusz służący do oceny jakości życia u pacjentów z rakiem
FLIE	– (ang. <i>Functional Living Index for Emesis</i>) – Skala stosowana do oceny wpływu nudności na codzienne czynności
HEC	– (ang. <i>High emetogenic chemotherapy</i>) – Chemioterapia o wysokim potencjale emetogennym
i.v.	– (łac. <i>Intravenous</i>) – Podanie dożylnie
ICUR	– (ang. <i>Incremental Cost-Utility Ratio</i>) – Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności
ITT	– (ang. <i>Intention to treat</i>) – Analiza zgodna z intencją leczenia
LC-CIS	– (ang. <i>Lung Cancer – Cisplatin</i>) – Cisplatyna w leczeniu raka płuc
LC-CRB	– (ang. <i>Lung Cancer – Carboplatin</i>) – Karboplatyna w leczeniu raka płuc
MASCC	– (ang. <i>Multinational Association of Supportive Care in Cancer</i>) – Międzynarodowe Stowarzyszenie Wspomagającego Leczenia Nowotworów
MEC	– (ang. <i>Moderately emetogenic chemotherapy</i>) – Chemioterapia o średnim potencjale emetogennym
MHRA	– (ang. <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>) – Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych
mITT	– (ang. <i>Modified intention to treat</i>) – Analiza zgodna ze zmodyfikowaną intencją leczenia
NCCN	– (ang. <i>National Comprehensive Cancer Network</i>) – Narodowa Sieć Referencyjnych Ośrodków Onkologicznych
NFZ	– Narodowy Fundusz Zdrowia, płatnik publiczny
NICE	– (ang. <i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>) – Agencja HTA w Anglii i Walii
NiW	– Nudności i wymioty

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

NK1	– Receptor neurokininowy-1
OND	– Ondansetron
OR	– (ang. <i>Odds ratio</i>) – Iloraz szans
p.o.	– (łac. <i>Per os</i>) – Podanie doustne
PAL	– Palonosetron
PUO	– Polska Unia Onkologii
QALY	– (ang. <i>Quality Adjusted Life Year</i>) – Rok życia skorygowany o jakość
RCT	– (ang. <i>Randomized Controlled Trial</i>) – Randomizowane badanie kliniczne
RK	– Rada Konsultacyjna
RM	– (ang. <i>Rescue medication</i>) – Leczenie ratunkowe
RTC	– (ang. <i>Randomized controlled trial</i>) – Randomizowane badanie kliniczne
RTH	– Radioterapia
SAE	– (ang. <i>Serious adverse event(s)</i>) – Ciężkie zdarzenie lub zdarzenia niepożądane
URPL	– Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
VAS	– (ang. <i>Visual Analogue Scale</i>) – Wizualna skala analogowa
WHO	– (ang. <i>World Health Organisation</i>) – Światowa Organizacja Zdrowia
WLR, część A	– Wykaz leków refundowanych dostępnych na receptę
WLR, część C	– Wykaz leków stosowanych w chemioterapii

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	9
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	9
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii ...	10
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	10
2.4. Problem zdrowotny.....	10
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	13
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	13
2.5.2. Status rejestracyjny	13
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3. Ocena analizy klinicznej	15
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	15
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	15
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	21
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	21
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	22
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	23
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	24
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	28
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	29
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	30
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	30
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	38
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	39
4. Ocena analizy ekonomicznej	41
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	41
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	41
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	47
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	48
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	48
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	51
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	52
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	54
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	54
5. Ocena analizy wpływu na budżet	55

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	55
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	59
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	60
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	60
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	64
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	64
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	65
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	66
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	67
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	67
9.1. Rekomendacje kliniczne	67
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	67
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	69
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	70
11. Opinie ekspertów.....	72
12. Kluczowe informacje i wnioski	74
13. Źródła.....	80
14. Załączniki	82

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego
kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

09.05.2013 MZ-PLR-460-18656-1/KB/13

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
- podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Lek:

- **Aloxi (palonosetronum), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań**, 1 fiołka, kod EAN 5909990219506
- **Aloxi (palonosetronum), 500 mcg, kapsułka miękka**, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106

Wnioskowane wskazanie:

- **Aloxi (palonosetronum), 250 mcg i.v.**, we wskazaniu: 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- **Aloxi (palonosetronum), 500 mcg p.o.**, we wskazaniu: stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

250 mcg i.v., 1 fiołka, kod EAN 5909990219506

- lek, dostępny w aptece na receptę:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

500 mcg p.o., 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106

- lek stosowany w ramach programu lekowego
- lek stosowany w ramach chemioterapii:
- w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 - we wskazaniu określonym stanem klinicznym
- lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

-

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

[redacted]

- [redacted]
-

[redacted]

[redacted] [redacted] [redacted] [redacted]

Analizy załączone do wniosku:

- X analiza kliniczna
 - X analiza ekonomiczna
 - X analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 - X analiza racjonalizacyjna
 - X inne: analiza problemu decyzyjnego
-

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

[redacted]

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Helsinn Birex Pharmaceuticals Limited

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

W dniu 9 maja 2013 r. do AOTM wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia, pismo znak: MZ-PLR-460-18656-1/KB/13 (z dnia 9 maja 2013 r.), w przedmiocie przygotowania na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.) w celu przygotowania analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji dla leku:

- Aloxi (palonosetronum), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, kod EAN 5909990219506;
- Aloxi (palonosetronum), 500 mcg, kapsułki, kod EAN 5909990965106.

we wskazaniu (kolejno):

- 1) u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; 2) u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Wraz z wnioskiem przekazano następujące analizy:

- Analiza Problemu Decyzyjnego: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.0 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];
- Analiza Kliniczna: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.0 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];
- Analiza wpływu na budżet: Palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, Wersja 1.0 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];

Agencja Oceny Technologii Medycznych stwierdziła braki formalne (brak analizy ekonomicznej oraz brak dokumentu elektronicznego właściwego dla tej analizy), o czym poinformowała Ministerstwo Zdrowia w piśmie z dnia 16 maja 2013 r. (znak pisma: [redacted]). W uzupełnieniu wniosku, przekazanym Agencji dnia 26 czerwca 2013 r. pismem o znaku: [redacted], dostarczono:

- Analizę Ekonomiczną: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.10 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];
- Analizę wpływu na budżet: Palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, Wersja 1.10 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];

Potwierdzono uiszczenie opłaty za sporządzenie analizy weryfikacyjnej AOTM.

W dniu 26 lipca 2013 r. poinformowano MZ o zidentyfikowanych niezgodnościach przedłożonych analiz dla produktu leczniczego Aloxi (palonosetron), względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 nr 0 poz. 388).

W dniu 21 sierpnia 2013 r. do AOTM wpłynęły uzupełnione analizy Wnioskodawcy przekazane przez MZ. Wnioskodawca uzupełnił wszystkie brakujące informacje.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Wraz z uzupełnieniami przekazano następujące dokumenty:

- Analiza Problemu Decyzyjnego: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.0 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];
- Analiza Kliniczna: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.0 [redacted] 2013, [redacted];
- Analizę Ekonomiczną: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.10 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];
- Analizę wpływu na budżet: Palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, Wersja 1.10 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted];
- Analizę racjonalizacyjną: Palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, Wersja 1.00 [redacted] 2013, [redacted];
- Odpowiedzi Wnioskodawcy do stwierdzonych w piśmie [redacted] niezgodności.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna Aloxi (palonosetron) jest po raz drugi przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze stanowisko i rekomendacja Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK	Rekomendacja Prezesa Agencji
Zasadność zakwalifikowania świadczenia „profilaktyka nudności i wymiotów po chemioterapii nowotworów przy wykorzystaniu produktu leczniczego palonosetron (Aloxi®) w ramach wykazu substancji czynnych stosowanych w terapii wspomagającej objętych finansowaniem przez Narodowy Fundusz Zdrowia”, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK nr 82/26/2010 z dnia 6 grudnia 2010 r. Rekomendacja Prezesa Agencji nr 42/2010 z dnia 6 grudnia 2010 r.	<u>Zalecenia:</u> Rada konsultacyjna uznaje za niezasadne zakwalifikowanie opisanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Negatywna rekomendacja została wydana z uwagi na nie wykazanie istotnie lepszego profilu efektywności klinicznej i bezpieczeństwa , wobec istotnie wyższego kosztu stosowania palonosetronu nad innymi antagonistami receptora serotoninowego 5-HT3	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji nie rekomenduje zakwalifikowania powyższego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego. <u>Uzasadnienie:</u> Nie wykazanie istotnie lepszego profilu aktywności klinicznej i bezpieczeństwa wobec istotnie wyższego kosztu stosowania palonosetronu nad innymi antagonistami receptora serotoninowego 5-HT3

Źródło: www.aotm.gov.pl

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Tabela 2. Wcześniejsze stanowisko Agencji dotyczące świadczenie alternatywnego – aprepitant

Świadczenie	Dokumenty Nr i data wydania	Stanowisko RK
Zakwalifikowanie leku aprepitant (Emend®) w profilaktyce ostrych i późnych nudności i wymiotów związanych z silnie emetogenną chemioterapią, jako świadczenia gwarantowanego	Stanowisko RK/RP nr 31/11/2010 z dnia 10 maja 2010 r.	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uznaje za zasadne zakwalifikowanie opisanego świadczenia jako świadczenia gwarantowanego, finansowanego w ramach wykazu leków refundowanych, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej przez obniżenie ceny leku.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Rozpoczęcie finansowania aprepitantu pozwoli na poprawę jakości życia chorych poddanych CTH oraz ułatwi utrzymanie zaplanowanego rytmu i intensywności leczenia z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m². Warunkiem rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych aprepitantu jest istotne obniżenie kosztów tej terapii, uwzględniając ogólnie przyjęty w Polsce poziom kosztowej efektywności. RK podkreśliła, iż powyższa pozytywna rekomendacja dotyczy jedynie wnioskowanego wskazania: zapobieganie wczesnym i opóźnionym wymiotom, związanym z przeciwnowotworową chemioterapią u osób dorosłych z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70mg/m², natomiast finansowanie leku w innych wskazaniach nie jest, zdaniem Rady, uzasadnione</p>

Źródło: www.aotm.gov.pl

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Najczęściej pojawiają się one na skutek przyjmowania leków m.in. z grupy cytostatyków, jako ich działania niepożądane tj. nudności i wymioty indukowane chemioterapią (CINV) lub na skutek radioterapii u pacjentów z chorobami nowotworowymi [Źródło: Szczeklik 2011, PUO 2011].

Nasilenie CINV jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Wyróżnia się 4 grupy cytostatyków, spośród których najsilniejszym działaniem emetogennym cechuje się: cisplatyna, w dawce $\geq 50 \text{ mg/m}^2$ (wczesne nudności i wymioty (NiW) u > 90% chorych), cyklofosfamid w dawce >1500mg/m², dakarbazyna, karmustyna (w dawce >250mg/m²), chlormetyna i streptozocyna. Ponadto silnym działaniem emetogennym charakteryzuje się napromienianie całego ciała [Źródło: Szczeklik 2011, PUO 2011].

Tabela 3 Potencjał emetogenny leków przeciwnowotworowych przyjęty przez PUO

Stopień ryzyka	Częstość	Substancja czynna
Wysoki	>90%	altretamina, cisplatyna $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, cyklofosfamid > 1500 mg/m ² , dakarbazyna, karmustyna > 250 mg/m ² , streptozocyna, mechloretamina, prokarbazyna (doustnie)
Średni	30-90%	amifostyna > 300 mg/m ² , busulfan > 4 mg/m ² , cisplatyna < 50 mg/m ² , cytarabina > 1 g/m ² , cyklofosfamid < 1500 mg/m ² , daktynomycyna, daunorubicyna, doksorubicyna, epirubicyna, heksametylmelamina, karboplatyna, idarubicyna, interleukina 2 > 12-15 mil j/m ² , ifosfamid, irinotekan, karboplatyna, karmustyna $\leq 250 \text{ mg/m}^2$, lomustyna, melfalan 50 mg/m ² , metotreksat > 250 mg/m ² , oksaliplatyna > 75 mg/m ² , prokarbazyna, aldesleukina, azacytydyna
Niski	10-30%	amifostyna $\leq 300 \text{ mg/m}^2$, cytarabina 100-200 mg/m ² , doksorubicyna liposomalna, docetaksel, etopozyd, fluorouracyl, gemcitabina, kapecytabina, metotreksat < 250 mg/m ² , mitoksantron, mitomycyna, pemetreksed, paklitaksel, topotekan, tenipozyd, topotekan, temozolomid, tenipozyd.
Minimalny	<10%	alemtuzumab, asparaginaza, bevacizumab, bleomycyna, bortezomib, busulfan, cetuksymab, chlorambucyl, deksrazoksan, erlotinib, 2-chlorodeoksyadenozyna, fludarabina, gefitin b, hydroksymoczn k, imatinib, kladrybina, melfalan, metotreksat $\leq 50 \text{ mg/m}^2$, rituximab, tioguanina, transtuzumab, winblastyna, winkrystyna, vinorelbine, gemtuzumab, interferon alpha, pentostatyna, windezyna

Epidemiologia

Nudności i wymioty w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych [Źródło: Szczeklik 2011].

Etiologia i patogeneza

NiW powstają w odpowiedzi na bodźce fizyczne oraz patologiczne. Są one następstwem aktywacji tak zwanego ośrodka wyzwalającego, zlokalizowanego w okolicy dna komory IV i pnia mózgu (*area postrema*). Aktywacja odbywa się na drodze pobudzenia receptorów przez czynniki pochodzące z krwi lub płynu mózgowo-rdzeniowego bądź w sposób pośredni (przede wszystkim przez nerw błędny) przez pobudzenie receptorów w błonie śluzowej gardła i przewodu pokarmowego. Ponadto pobudzenie ośrodka wyzwalającego może nastąpić na skutek pobudzenia aparatu przedsionkowego, co jest typowym mechanizmem dla pochodnych platyny [Źródło: PUO 2011].

Wymioty związane z chemioterapią (CTH) lub radioterapią (RTH) typu wczesnego (ostrego) powstają w mechanizmie pobudzenia receptorów serotoninowych w przewodzie pokarmowym, jak również receptorów dopaminowych typu D2. Natomiast patogeneza wymiotów typu późnego jest wciąż niejasna. Stwierdzono, iż główną rolę w przekazywaniu sygnału stymulującego reakcję emetogenną odgrywa substancja P, która łącząc się z receptorem NK-1, za pośrednictwem neurokininy, aktywuje wspomniany ośrodek wyzwalający. Nie określono również w pełni mechanizmu nudności, głównie tych występujących bez wymiotów. [Źródło: Szczeklik 2011, PUO 2011]

Klasyfikacja

Wyróżnia się NiW typu ostrego (najczęstsze, pojawiają się w przeciągu pierwszej doby od momentu zastosowania leczenia: CTH lub RTH) oraz późne (pojawiające się po upływie 24 godz. od rozpoczęcia CTH), jak również wyprzedzające (występują przed kolejnym zastosowaniem CTH) [Źródło: Szczeklik 2011, PUO 2011].

Ponadto zgodnie z kryteriami WHO wyróżnia się 5 stopni nudności i wymiotów, szczegóły tabela poniżej:

Tabela 4 Podział nudności i wymiotów wg intensywności wg kryteriów WHO

Stopień	Nudności	Wymioty
I	Brak apetytu bez innych zaburzeń	1 epizod w ciągu 24 godzin
II	Zaburzenia odżywiania ale bez utraty masy ciała odwodnienia i cech niedożywienia	2-5 epizodów w ciągu 24 godzin
III	Zaburzone doustne przyjmowanie płynów i pokarmów	Więcej niż 5 epizodów w ciągu 24 godzin
IV	Niemożliwość jedzenia, duże nasilenie nudności, objawy ciągłe	Ponad 10 epizodów w ciągu 24 godzin
V	Śmierć	Śmierć

Źródło: PUO 2011

Obraz kliniczny

Obraz kliniczny zależy od czasu trwania wymiotów oraz od czynników związanych z rodzajem chemioterapii (rodzaj cytostatyków, dawki leków, stosowane schematy, droga podania), jak również indywidualnych cech pacjenta (tj.: wiek i płeć chorego, wcześniejsze leczenie przeciwnowotworowe, spożywanie alkoholu, współistnienie choroby lokomocyjnej, ciąża, indywidualna wrażliwość, uwarunkowania psychologiczne) [Źródło: PUO 2011]

Profilaktyka oraz cel terapii

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieżenie wystąpienia, u chorego przyjmującego CTH, nudności i wymiotów. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych [Źródło: Szczeklik 2011].

Zasady postępowania:

- w pierwszej kolejności celem jest zapobieganie wystąpienia NiW polegające na stosowaniu profilaktyki przed rozpoczęciem CTH i RTH;
- przeciwdziałanie NiW typu późnego, polegające głównie na optymalnej kontroli NiW typu wczesnego;

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

- wybór leków przeciwwymiotnych powinien się opierać na ocenie potencjalnego stopnia nasilenia NiW (zwłaszcza emetogennego potencjału zastosowanej CTH i RTH) z uwzględnieniem możliwych niepożądanych działań leków przeciwwymiotnych;
- stosowanie jak najniższych skutecznych dawek leków przeciwwymiotnych;
- zalecane jest podawanie politerapii (w celu optymalizacji efektu) oraz doustne podawanie leków [Źródło: Szczeklik 2011].

Stosuje się leki z następujących grup:

- antagoniści receptora serotoniny 5-HT₃ (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon, metyloprednizolon);
- antagoniści receptora dopaminowego,
- leki o działaniu antagonistycznym wobec receptora NK1 (aprepitant),
- inne (tj. antagoniści D₂ – metoklopramid, pochodne benzodiazepiny, droperidol, pochodne fenotiazyny, leki przeciwhistaminowe). [Źródło: PUO 2011]

W leczeniu NiW typu wczesnego za najskuteczniejszy schemat terapii uznano połączenie 5-HT₃ RA z deksametazonem. Natomiast w NiW typu późnego setrony są mniej skuteczne, dlatego zaleca się podawanie: metoklopramidu w skojarzeniu z deksametazonem. W przypadku chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym w profilaktyce CINV typu późnego zaleca się podawanie aprepitantu [Źródło: Szczeklik 2011].

Przebieg naturalny i rokowanie

NiW związane ze stosowaniem CTH lub RTH wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych. Niekontrolowane NiW, obok zaburzeń elektrolitowych, może powodować niechęć lub nawet rezygnację z dalszego leczenia. Znaczące nasilenie dolegliwości może prowadzić do pęknięć przetyku, przepukliny roztworu przetykowego, utraty masy ciała, utraty apetytu, odwodnienia, problemów z koncentracją oraz aspiracyjnego zapalenia płuc [Źródło: PUO 2011, Laszko 1983].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 5. Charakterystyka wnioskowanych produktów leczniczych

Nazwy, postać farmaceutyczna, droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, kod EAN	Aloxi 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN 5909990219506	Aloxi 500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106
Substancja czynna	palonosetron (w postaci chlorowodoru)	
Droga podania	dożylna (tzw. bolus)	doustna
Mechanizm działania	Palonosetron jest wybiórczym, o wysokim powinowactwie antagonistą receptora 5-HT ₃ , co powoduje zahamowanie łączenia się 5-hydroksytryptaminy (serotoniny) do receptorów 5-HT ₃ w jelicie, co zapobiega występowaniu nudności i wymiotów.	

Źródło: ChPL Aloxi (wersja z 14.08.2013 r.)

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 6. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Postać	Aloxi 250 mcg i.v.	Aloxi 500 mcg p.o.
Procedura rejestracyjna	Centralna	
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 22 marzec 2005/23 marzec 2010 Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 23 marzec 2010	
Wnioskowane wskazanie	• U dorosłych w zapobieganiu ostrym	U dorosłych w zapobieganiu nudnościom i

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 4 wytyczne praktyki klinicznej (zarówno zagraniczne jak i polskie) odnoszące się do profilaktyki oraz leczenia nudności i wymiotów związanych ze stosowaniem chemioterapii o średnim oraz wysokim potencjale emetogennym.

Wszystkie odnalezione wytyczne wskazują trzy grupy leków stosowane w CINV, stosowane głównie w politerapii:

- antagonisty receptora 5-HT₃ (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagonisty receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

We wszystkich wytycznych w przypadku stosowania HEC rekomendowana jest trójlekowa terapia złożona z 5-HT₃, kortykosteroidu (wg. wszystkich odnalezionych wytycznych preferowany jest deksametazon) oraz antagonisty receptora NK-1 (aprepitant lub fosaprepitant – tylko w zagranicznych). Palonosetron jest określany jako preferowany setron tylko w wytycznych NCCN 2013.

W odniesieniu do CTH o średnim potencjale emetogennym wszystkie wytyczne rekomendują terapię dwulekową składającą się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu, gdzie wg wszystkich zagranicznych wytycznych spośród setronów zaleca się stosowanie palonosetronu.

Również zgodnie z treścią przedstawionej opinii eksperta klinicznego w Polsce powszechnie we wnioskowanym wskazaniu (zarówno w MEC jak i HEC) stosuje się antagonistę 5-HT₃ (najczęściej ondansetron) w skojarzeniu z deksametazonem. Ponadto w odniesieniu do chorych otrzymujących CTH (cisplatynę w dawce ≥ 50 mg/m², bądź adriamycyną z cyklofosfamidem) stosuje się aprepitant w skojarzeniu z ondansetronem i ewentualnie deksametazonem. Ponadto w najnowszych wytycznych PUO palonosetron jest wymieniony jako lek zalecany przez wiele towarzystw w zapobieganiu CINV związanych przede wszystkim z chemioterapią o umiarkowanym potencjale emetogennym.

Tabela 8. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu : profilaktyka i terapia nudności i wymiotów w trakcie chemioterapii (MEC oraz HEC)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	NCCN 2013 (v.1.2014)	<p>W przypadku stosowania CTH w podaniu dożylnym o wysokim potencjale emetogennym (w tym też AC/EC) rekomenduje się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię złożoną z: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-HT3 RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu lub palonosetronu) – 1. dniu terapii; ○ kortykosteroidu (deksametazonu) – 1.-4. dnia terapii; ○ antagonisty receptora NK-1: aprepitantu – 1.-3. dnia terapii lub fosaprepitantu – 1. dniu terapii; • schemat oparty na olanzapinie (olanzapina + palonosetron + deksametazon). <p>W odniesieniu do CTH i.v. o średnim potencjale emetogennym (w 1. dniu terapii) rekomendowanym jest zastosowanie terapii złożonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • terapię złożoną z: <ul style="list-style-type: none"> ○ 5-HT3 RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu lub palonosetronu); ○ kortykosteroidu (deksametazonu); ○ opcjonalnie antagonisty receptora NK-1: aprepitantu, fosaprepitantu; • schemat oparty na olanzapinie (olanzapina + palonosetron + deksametazon) <p>W dniach 2.-3. CTH MEC wytyczne rekomendują stosowanie jednej z poniższych terapii:</p> <ul style="list-style-type: none"> • monoterapii 5-HT3 RA I generacji (ondansetron, granisetron lub dolasetron) – jeżeli w 1. dniu nie podano palonosetronu; • monoterapii deksametazonem; • antagonisty receptora NK-1: aprepitantu, bądź fosaprepitantu (z lub bez deksametazonu); • olanzapiny w monoterapii (jeżeli w 1. dniu stosowano schemat oparty na olanzapinie). <p>Zarówno dla CTH HEC i MEC spośród wymienionych antagonistów receptora 5-HT3 wytyczne preferują stosowanie palonosetronu.</p> <p>Dla CTH MEC (z zastosowaniem np.: cisplatyny, doksorubicyny, karboplatyny, epirubicyny) zaleca się dołączenie aprepitantu lub fosaprepitantu (w 1. dniu leczenia).</p> <p>W przypadku CTH p.o. o wysokim i średnim potencjale emetogennym wytyczne rekomendują zastosowanie (począwszy od dnia przed rozpoczęciem CTH, następnie codziennie):</p> <ul style="list-style-type: none"> • antagonistów receptora 5-HT3 (dolasetronu, granisetronu lub ondansetronu) w monoterapii; <p>Do wszystkich powyższych schematów terapii wytyczne zalecają opcjonalne dołączenie (w połączeniu lub monoterapii) lorazepamu, inhibitorów pompy protonowej lub blokera receptora H2.</p>
Polska	PUO 2011	<p>W odniesieniu do CTH o wysokim potencjale emetogennym, wytyczne te zalecają stosowanie terapii skojarzonej z uwzględnieniem (podano zalecany czas stosowania leków przeciwwymiotnych):</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3 RA (granisetronu, ondansetronu, tropisetronu lub palonosetronu) – w 1.dniu terapii; • kortykosteroidu (deksametazonu lub metyloprednizolonu) - w 1.- 4. dnia terapii; • antagonisty receptora NK-1 (aprepitantu) – 1.- 3. dnia terapii. <p>Dłuższe podawanie agonisty 5-HT3 jest uzasadnione wyłącznie w przypadku podawania CTH frakcjonowanej.</p> <p>W ramach profilaktyki CINV w przypadku CTH o średnim potencjale emetogennym rekomendowane jest stosowanie terapii złożonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT3 RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu lub palonosetronu) – w 1. dniu terapii; • kortykosteroidu (deksametazonu lub metyloprednizolonu) – 1. -4. dnia terapii. <p>Dopuszcza się również dodanie leku z grupy benzodiazepin, metoklopramidu lub chlorpromazyny.</p>

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
		<p>W przypadku braku skuteczności dotychczasowego leczenia wytyczne rekomendują: zastosowanie leków o odmiennym mechanizmie działania (np.: inhibitorów 5-HT₃ w przypadku CTH o niskim potencjale emetogennym, aprepitantu w przypadku CTH o średnim potencjale emetogennym). W odniesieniu do CTH o wysokim potencjale emetogennym zaleca się zmianę setronu na inny, o odmiennych właściwościach farmakokinetycznych (np. palonosetron zamiast ondansetronu), jak również dodanie uzupełniających leków przeciwwymiotnych, czy też frakcjonowanie CTH (w przypadku cisplatyny) lub zastosowanie CTH o niższym potencjale emetogennym (w przypadku leczenia paliatywnego).</p>
Świat	ASCO 2011	<p>W odniesieniu do CTH o wysokim potencjale emetogennym (w tym schematy złożone z antracyklin i cyklofosfamidu) rekomenduje się stosowanie 3 lekowej terapii złożonej z leków przeciwwymiotnych o odmiennych mechanizmach działania, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT₃ RA (dolasetron, granisetron, ondansetron, tropisetron, palonosetron lub ramosetron) – 1. dniu terapii; • kortykosteroid (deksametazon) – 1. -3. lub 4. dnia terapii; • antagonistę receptora NK-1: aprepitant – 1.-3. dnia terapii lub fosaprepitant – 1. dniu terapii. <p>W przypadku CTH o średnim potencjale emetogennym zaleca się stosowanie terapii złożonej z palonosetronu (w 1. dniu terapii) i deksametazonu (w 1.-3. dniu terapii) oraz ewentualnie aprepitantu. W schemacie dwulekowym jeżeli palonosetron nie jest dostępny, rekomenduje się podawanie innych setronów (preferowane granisetronu lub ondansetronu), natomiast w trójlekowej terapii rodzaj 5-HT₃ nie ma znaczenia.</p> <p>Zgodnie z omawianymi wytycznymi istnieje również możliwość dodania do wyżej wymienionych schematów terapeutycznych uzupełniających leków przeciwwymiotnych, tj.: lorazepam czy difenhydramina.</p>
Europa	MASCC/ESMO 2013	<p>W przypadku CTH o wysokim potencjale emetogennym oraz stosowania CTH złożonej z antracyklin i cyklofosfamidu (AC) zaleca się stosowanie terapii złożonej z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 5-HT₃ RA (dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu lub palonosetronu) – w 1. dniu terapii; • kortykosteroidu (deksametazonu) – 1.- 3./4. dnia terapii; • antagonistę receptora NK-1: aprepitant – 1.-3. dnia terapii lub fosaprepitantu w 1. dzień terapii. <p>Ponadto jeżeli antagoniści receptora NK-1 nie są dostępni to u chorych otrzymujących chemioterapię AC zaleca się stosowanie palonosetronu (jako preferowanego spośród antagonistów 5-HT₃).</p> <p>W odniesieniu do CTH średnim ryzyku wystąpienia CINV rekomenduje się stosowanie palonosetronu w skojarzeniu z deksametazonem.</p> <p>Opisywane wytyczne zalecają podanie antagonistów receptora 5-HT₃ w terapii skojarzonej z deksametazonem (przez 5 dni, a w przypadku palonosetronu: 1., 3. oraz 5. dniu) w przypadku stosowania wielodniowej CTH za pomocą cisplatyny.</p> <p>W profilaktyce nudności i wymiotów fazy późnej rekomendowane jest stosowanie aprepitantu w skojarzeniu z deksametazonem (w HEC) oraz aprepitant (w MEC, jeżeli pierwszego dnia nie podano fosaprepitantu). Ponadto w populacji MEC (kiedy palonosetron jest rekomendowany) w celu profilaktyki CINV typu późnego zaleca się wielodniowe leczenie doustnym deksametazonem.</p>

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Tabela 9. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu: profilaktyka oraz leczenie nudności i wymiotów związanych z HEC i MEC w opinii ankietowanego eksperta klinicznego

Ekspert	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
[REDACTED]	<p>W profilaktyce nudności wymiotów o wysokim i średnim potencjale emetogennym obecnie stosuje się najczęściej ondansetron w dawce 8-16 mg dożylnie lub 8-16mg doustnie w skojarzeniu z deksametazonem w dawce 8-20 mg dożylnie lub doustnie w dniu 1-ym i ewentualnie ondansetron w dawce 8-16 mg doustnie w następnym dniu. Czasami w następnym dniu po chemioterapii chorzy otrzymują ondansetron w czopach w dawce 2x16 mg na dobę. Ponadto odkad aprepitant – doustny inhibitor receptorów NK1 jest refundowany u chorych otrzymujących cisplatinę w dawce** 50 mg/m² i wyżej oraz kombinację adriamycyny i cyklofosfamidu, w takiej sytuacji klinicznej stosuje się jako profilaktykę przeciwwymiotną ten lek w skojarzeniu z ondansetronem i ewentualnie deksametazonem.</p>	<p>W profilaktyce nudności i wymiotów o wysokim i umiarkowanym potencjale emetogennym, palonosetron dożylny/doustny może zastąpić [odpowiednio] dożylny/doustny* ondansetron.</p>	<p>Najtańszą technologią stosowaną w Polsce we wskazaniu podanym powyżej jest dożylny/doustny* ondansetron lub dożylny/ doustny* ondansetron w skojarzeniu z deksametazonem w dawkach jak wyżej.</p>	<p>Najskuteczniejszą technologią stosowaną obecnie w Polsce w kontroli wymiotów i nudności związanych z chemioterapią zarówno o umiarkowanym jak i o wysokim potencjale emetogennym jest leczenie antagonistą receptora 5-HT3 (najczęściej ondansetronem w dawce 8-16 mg dożylnie lub 8-16 mg doustnie) i deksametazonem (w dawce 8-20 mg). W przypadku chemioterapii z zastosowaniem cisplatyny w dawce 50 mg/m² i adriamycyny w skojarzeniu z cyklofosfamidem można stosować od niedawna aprepitant w połączeniu z ondansetronem i ewentualnie deksametazonem jeśli nie ma przeciwwskazań do sterydoterapii.</p>	<p>W Polsce obowiązują Zalecenia Postępowania Diagnostyczno-Terapeutycznego w Nowotworach Złośliwych opracowane przez prof. Macieja Krzakowskiego i wsp. (Via Medica Gdańsk 2013 r.). W zaleceniach tych rekomenduje się stosowanie w chemioterapii o umiarkowanym potencjale emetogennym leczenie antagonistą receptora 5-HT3 (najczęściej ondansetronem w dawce 8-16 mg dożylnie lub 8-16 mg doustnie) i ewentualnie deksametazonem (w dawce 8-20 mg) oraz aprepitantu w skojarzeniu z antagonistą 5-HT3 i deksametazonem w kontroli wymiotów i nudności związanych z chemioterapią wysokoemetogenną z udziałem cisplatyny w dawce ≥ 50 mg/m² oraz chemioterapią adriamycyną w skojarzeniu z cyklofosfamidem. Również wymienia się w wyżej wymienionych Zaleceniach stosowanie palonosetronu w zapobieganiu nudności i wymiotów u chorych leczonych przede wszystkim chemioterapią o umiarkowanym potencjale emetogennym jako zalecenia wielu towarzystw.</p>

* zapis „dożylny/doustny ondansetron” odnosi się do sposobu przedstawienia opinii, przez eksperta klinicznego, w podziale na odpowiednio: Aloxi (palonosetron) 250 mcg roztwór do wstrzykiwań oraz Aloxi (palonosetron) 500 mcg kapsułki miękkie;

** zgodnie z aktualnie obowiązującym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2013 r. aprepitant jest refundowany w profilaktyce wczesnych albo opóźnionych wymiotów u osób dorosłych, związanych z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m².

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Tabela 10. Przegląd interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wykaz A1)										
Ondansetronum	Atossa, tabl. powł., 8 mg	10 tabl	59099 90744 510	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	37,26	47,70	46,21	Nowotwory złośliwe	ryczałt	4,69
Ondansetronum	OndaLEK 8, tabl. powł., 8 mg	10 tabl. (blis.)	59099 90573 219	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	59,40	71,16	46,21	Nowotwory złośliwe	ryczałt	28,15
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 4 mg	10 tabl	59099 90777 044	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	15,12	21,33	21,33	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,20
Ondansetronum	Ondansetron Bluefish, tabl. ulegające rozpadowi w jamie ustnej, 8 mg	10 tabl	59099 90777 150	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	20,52	29,95	29,95	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,20
Ondansetronum	Setronon, tabl. powł., 8 mg	10 tabl	59099 90994 717	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	35,86	46,21	46,21	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,20
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 4 mg	10 tabl	59099 90001 811	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	31,86	39,07	23,11	Nowotwory złośliwe	ryczałt	19,16
Ondansetronum	Zofran, tabl. powł., 8 mg	10 tabl	59099 90810 529	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	64,80	39,07	46,21	Nowotwory złośliwe	ryczałt	33,88
Ondansetronum	Zofran, czopki, 16 mg	2 czop.	59099 90810 529	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	55,08	68,72	68,72	Nowotwory złośliwe	ryczałt	3,20
Ondansetronum	Zofran, syrop,	50 ml	59099 90810	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora	72,65	82,31	23,11	Nowotwory złośliwe	ryczałt	62,40

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Subst. czynna	Nazwa, postać, dawka	Zawartość opakowania	kod EAN	Grupa limitowa	Urządowa cena zbytu	Cena detaliczna	Limit finansowania	Wskazania objęte refundacją	Poziom odpłatności	Dopłata świadczeniobiorcy
	4 mg/5ml		611	serotoninowego - postaci do podawania doustnego						
Ondansetronum	Zofran Zydis, liofilizat doustny, 4 mg	10 szt.	59099 90887 910	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	31,86	39,07	23,11	Nowotwory złośliwe	ryczałt	19,16
Ondansetronum	Zofran Zydis, liofilizat doustny, 8 mg	10 szt.	59099 90888 016	7.1, Leki przeciwwymiotne - antagoniści receptora serotoninowego - postaci do podawania doustnego	64,80	76,89	46,21	Nowotwory złośliwe	ryczałt	33,88
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wykaz A1)										
Aprepitantum	Emend, kaps., 0,125 g ;0,08 g (1+2 tabl.) mg	3 kaps. (1 x 0,125g + 2 x 0,08g)	59099 90007 387	8.0, Leki przeciwwymiotne - inne - aprepitant	199,8	229,58	229,58	Wczesne a bo opóźnione wymioty u osób dorosłych związane z silnie emetogenną chemioterapią z zastosowaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m ² – profilaktyka	ryczałt	3,2
Kategoria dostępności refundacyjnej: C. Leki, stosowane w ramach chemioterapii w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń oraz we wskazaniu określonym stanem klinicznym										
Aprepitantum	Emend, kaps., 0,125 g ;0,08 g (1+2 tabl.) mg	3 kaps. (1 x 0,125g + 2 x 0,08g)	59099 90007 387	1114.0, Aprepitant	199,8	211,79 Cena h.brutto	211,79	Zgodnie z załącznikiem C.0.12.	bezpłatnie	0,00
Kategoria dostępności refundacyjnej: Leki refundowane dostępne w aptece na receptę w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń lub we wskazaniu określonym stanem klinicznym (wykaz A1)										
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 0,5 mg	20 tabl.	59099 90170 418	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	3,73	4,99	3,6	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	4,59
Dexamethasonum	Pabi-Dexamethason, tabl., 1 mg	20 tabl. (fiol.)	59099 90170 517	81.2, Kortykosteroidy do stosowania ogólnego - glukokortykoidy do podawania doustnego	4,86	7,2	7,2	We wszystkich zarejestrowanych wskazaniach na dzień wydania decyzji	ryczałt	3,2

Źródło: OBWIESZCZENIE MINISTRA ZDROWIA z dnia 26 sierpnia 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 września 2013 r. <http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=q491&ms=383&ml=pl&mi=383&mx=0&mt=&my=419&ma=32537>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

W analizie klinicznej wnioskodawcy jako komparator dla monoterapii palonosetronem w populacji MEC wskazano ondansetron (w analizie wnioskodawcy zaznaczono, że zarówno palonosetron jak i ondansetron mogą być stosowane w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem). Również w populacji HEC wskazano ondansetron jako główny komparator dla palonosetronu. Wyjaśniono, iż w Polsce jedynie część pacjentów otrzymuje rekomendowany przez wytyczne schemat trójlekowy obejmujący aprepitant, ondansetron i deksametazon (finansowanie aprepitantu obejmuje profilaktykę nudności i wymiotów związanych z podaniem cisplatyny w dawce >70 mg/m² oraz CTH złożonej z doksorubicyny i cyklofosfamidu). Według wnioskodawcy, palonosetron znajdzie zastosowanie u tych chorych otrzymujących HEC, którzy nie są aktualnie leczeni zgodnie z zaleceniami (tj. nie otrzymują ww. schematu trójlekowego) lecz otrzymują ondansetron w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem. Według wnioskodawcy, mając na uwadze powyższe, w warunkach polskich w populacji HEC podstawowym komparatorem dla palonosetronu jest ondansetron (w analizie wnioskodawcy zaznaczono, iż podobnie jak w przypadku populacji MEC oba leki mogą być stosowane zarówno w monoterapii, jak i skojarzeniu z deksametazonem). Dodatkowo, według wnioskodawcy, w populacji HEC palonosetron należy porównać również ze schematem trójlekowym obejmującym aprepitant, ondansetron i deksametazon, z uwagi na fakt, że jest to opcja terapeutyczna dostępna w Polsce, charakteryzująca się wysoką skutecznością i jest rekomendowana przez wytyczne postępowania klinicznego.

We wszystkich odnalezionych wytycznych klinicznych w przypadku stosowania chemioterapii o wysokim potencjale emetogennym rekomendowana jest terapia trójlekowa, składająca się z: 5-HT₃ RA (tj. palonosetronu, dolasetronu, granisetronu, ondansetronu, tropisetronu oraz ramosetronu), kortykosteroidu (tj. deksametazonu) oraz antagonisty receptora NK-1 (aprepitantu, fosaprepitantu). Natomiast w przypadku stosowania chemioterapii o średnim potencjale emetogennym wszystkie wytyczne rekomendują terapię dwulekową składającą się z: 5-HT₃ RA oraz kortykosteroidu, przy czym według 2 wytycznych zagranicznych organizacji (NCCN, ASCO) dopuszczalne jest opcjonalne dołączenie do powyższej dwulekowej terapii antagonisty receptora NK1 (przy czym wg. ASCO jedynie aprepitantu).

Według opinii Eksperta klinicznego, w omawianych wskazaniach zarówno u chorych przyjmujących MEC jak i HEC zaleca się stosowanie ondansetronu (jako najczęściej podawanego w Polsce spośród setronów) w skojarzeniu z deksametazonem. Natomiast trójlekowy schemat: aprepitant w połączeniu z ondansetronem oraz ewentualnie deksametazonem jest obecnie rekomendowany u chorych otrzymujących CTH z udziałem cisplatyny, bądź doksorubicynę w skojarzeniu z cyklofosfamidem. W opinii Eksperta klinicznego wnioskowana technologia może zastąpić ondansetron, stosowany w profilaktyce CINV.

Mając na uwadze powyższe, wybór komparatorów należy uznać za zasadny.

Tabela 11. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena wyboru

Komparator w analizie klinicznej wnioskodawcy	Uzasadnienie wnioskodawcy		Komentarz oceniającego
	populacja MEC	populacja HEC	
Ondansetron - roztwór do wstrzykiwań (4 mg/2 ml, 8 mg/4 ml), tabletki powlekane (4 mg, 8 mg), syrop (4 mg/5 ml), liofilizat doustny (4 mg, 8 mg), tabletki ulegające rozpadowi w jamie ustnej (4 mg, 8 mg), czopki (16 mg).	Wytyczne PUO zalecają skojarzenie z deksametazonem dowolnego leku z grupy 5-HT ₃ RA (np. ondansetronu)	Wszystkie wytyczne (polskie i zagraniczne) rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT ₃ RA (np. ondansetron) i deksametazon	Brak
Aprepitant - kapsułki twarde (40 mg, 80 mg, 125 mg, 165 mg)*	nd	Wszystkie wytyczne (polskie i zagraniczne) rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT ₃ RA i deksametazon	Brak
Deksametazon - roztwór do wstrzykiwań (4 mg/ml) oraz tabletki (0,5 mg, 1 mg).	Wytyczne PUO zalecają skojarzenie z deksametazonem dowolnego leku z grupy 5-HT ₃ RA.	Wszystkie wytyczne (polskie i zagraniczne) rekomendują zastosowanie schematu trójlekowego obejmującego aprepitant, 5-HT ₃ RA i deksametazon	Brak

* aktualnie w obrocie znajdują się wyłącznie kapsułki 125 mg i 80 mg.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

W przedłożonym przez Wnioskodawcę raporcie HTA opracowania wtórne były wykluczane z przeprowadzonego przeglądu systematycznego, jednakże autorzy przedłożonej Analizy Klinicznej przedstawili ogólną charakterystykę oraz główne wnioski, pochodzące z 9 zidentyfikowanych przeglądów systematycznych:

- porównanie palonosetronu względem 5-HT₃ RA I generacji w prewencji nudności i wymiotów związanych z HEC oraz MEC: *Jin 2013, Botrel 2011, Likun 2011*;
- porównanie poszczególnych 5-HT₃ RA względem siebie w prewencji nudności i wymiotów związanych z HEC: *Billio 2010, Giglio 2000* (OND vs. GRA), *Jordan 2007* (porównanie różnych dawek setronów);
- porównania schematu złożonego z aprepitantu, setronu z/lub bez deksametazonu ze standardową terapią przeciwwymiotną (5-HT₃ RA + DEX) w prewencji nudności i wymiotów związanych z HEC oraz MEC: *Jin 2012. Jantunen 1997*;
- porównania poszczególnych antagonistów receptora NK-1 ze standardowo stosowanymi schematami, wykorzystanymi w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z HEC lub MEC: *Dos Santos 2012*.

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję kontrolnego wyszukiwania nie odnaleziono dodatkowych opracowań wtórnych, które mogłyby uzupełnić analizę kliniczną wnioskodawcy.

Wnioskodawca wykorzystał ogólne wnioski z powyższych przeglądów systematycznych do uzasadnienia wyboru potencjalnych komparatorów oraz do przeprowadzenia dyskusji wyników, uzyskanych w AKL. W oparciu o wyniki opisanych przeglądów systematycznych stwierdzono, iż:

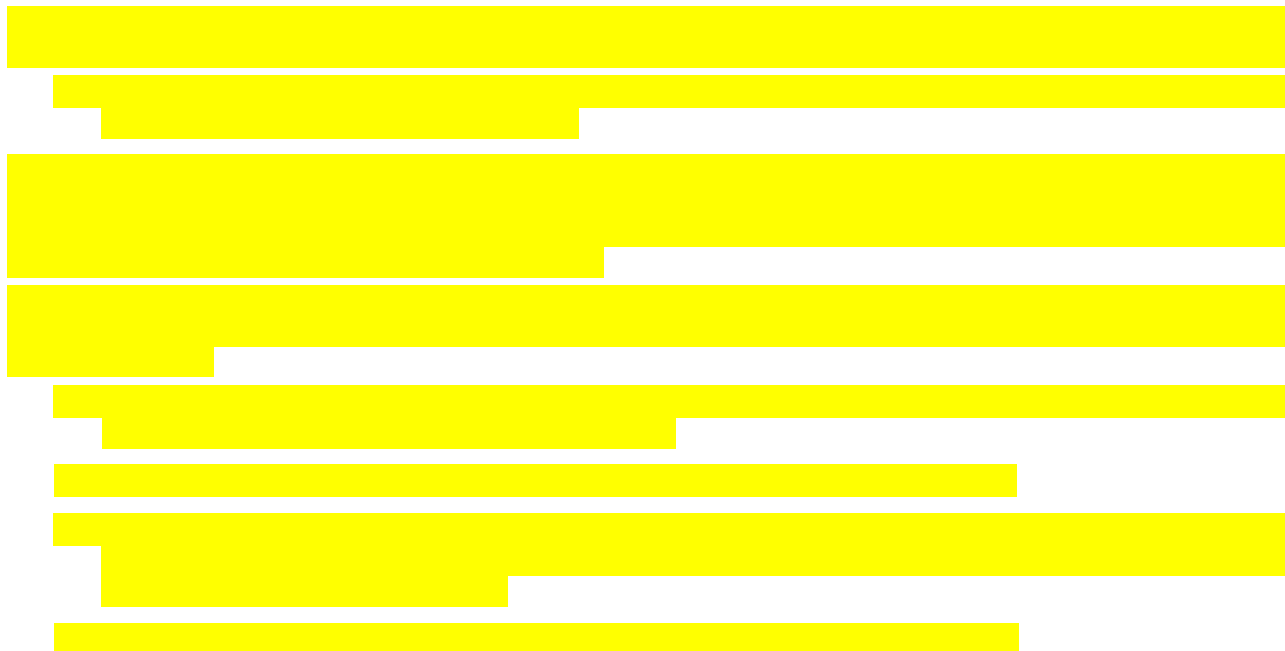
- palonosetron, niezależnie od stosowania go w połączeniu lub bez z kortykosteroidami jest skuteczniejszy od pozostałych ocenianych setronów w prewencji CINV – typu ostrego i późnego, indukowanych HEC lub MEC (profil bezpieczeństwa - porównywalny) – znamieną statystycznie przewagą w prewencji ostrych CINV nie została wykazana jedynie przy zastosowaniu pojedynczej dawki palonosetronu: 0,75 mg i.v. [Źródło: *Botrel 2011, Jin 2013, Likun 2011*];
- dla palonosetronu i.v. w dawce 0,75 mg względem dawki 0,25 mg i.v. nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w odniesieniu do skuteczności, natomiast stwierdzono istotny statystycznie wzrost ryzyka wystąpienia zaparć [Źródło: *Likun 2011*];
- nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy OND i GRA w prewencji ostrych i późnych wymiotów – metaanaliza nie wykazała przewagi któregośkolwiek z ocenianych 5-HT₃ RA nad pozostałymi lekami z tej grupy w odniesieniu do ostrych nudności i wymiotów. Ponadto w pojedynczym badaniu porównującym schemat PAL + DEX vs GRA + DEX wykazano przewagę PAL w kontrolowaniu późnych CINV [Źródło: *Billio 2010* – badano populację chorych stosujących HEC, *Giglio 2000*];
- leki z grupy antagonistów receptora NK1 wykazują skuteczność w prewencji ostrych, późnych oraz całkowitych nudności i wymiotów związanych z HEC lub MEC, jednakże ich stosowanie wiąże się z istotnym statystycznie wzrostem ryzyka wystąpienia poważnych infekcji. Ponadto wykazano, iż występuje zależność pomiędzy zapobieganiem i ograniczaniem nudności i wymiotów w fazie ostrej a ich rzadszym występowaniem w fazie późnej [Źródło: *Dos Santos 2012*];
- 5-HT₃ RA względem metoklopramidu (w wysokich dawkach) mają istotną statystycznie przewagę w prewencji CINV. Największą skuteczność w prewencji nudności i wymiotów indukowanych MEC stwierdzono w przypadku dołączenia do setronu deksametazonu [Źródło: *Jantunen 1997*];
- dodatek aprepitantu do setronu, stosowanego łącznie z deksametazonem w porównaniu do samego schematu dwulekowego, wiązał się z uzyskaniem istotnych statystycznie korzyści w odniesieniu profilaktyki CINV (w dzień po podaniu chemioterapii MEC lub HEC) [Źródło: *Jin 2012*];
- metaanaliza badań, w których stosowano różne dawki 5-HT₃ RA wykazała, iż skuteczność ondansetronu względem granisetronu oraz względem tropisetronu z dolasetronem jest porównywalna. Stwierdzono natomiast istotną statystycznie przewagę granisetronu nad tropisetronem [Źródło: *Jordan 2007*].

Przedstawione powyżej wnioski autorów przeglądów były spójne pomiędzy sobą oraz są zgodne z wynikami analizy klinicznej przedłożonej przez Wnioskodawcę.

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania



W ramach analizy weryfikacyjnej Agencji (w dniach 28-29 maja 2013 r.) przeprowadzono wyszukiwanie kontrolne, które miało na celu sprawdzenie poprawności przyjętej przez Wnioskodawcę metodyki procesu wyszukiwania oraz jego ewentualną aktualizację. Nie zidentyfikowano nowych badań opublikowanych po dacie złożenia wniosku, spełniających przyjęte przez Wnioskodawcę kryteria włączenia.



3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 12. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Pacjenci dorośli, wymagający profilaktyki nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim (MEC) oraz wysokim (HEC) potencjale emetogennym.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania przeprowadzone u dzieci, ▪ badania przeprowadzone wyłącznie lub w znacznej przewadze (>80%) w populacji azjatyckiej. 	Brak
Interwencja	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji MEC: - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z kortykosteroidem (CS), - 0,50 mg w podaniu doustnym w monoterapii lub w skojarzeniu z CS, ▪ w populacji otrzymującej HEC: - 0,25 mg w podaniu dożylnym w monoterapii lub w skojarzeniu z CS. 	Brak	Brak
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> ▪ w populacji MEC: - ondansetron (OND) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS, ▪ w populacji HEC: - ondansetron (OND) stosowany zgodnie ze wskazaniami rejestracyjnymi w monoterapii lub w skojarzeniu z CS (dawka i droga podania zgodne ze wskazaniami 	Brak	Brak

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	rejestracyjnymi), - schemat trojlekowy: aprepitant, ondansetron i deksametazon stosowany zgodnie z zaleceniami wytycznych (APR+OND+DEX).		
	[redacted]	Brak	Brak
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> ▪ randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia, ▪ badania w schemacie grup równoległych lub w grupach naprzemiennych, pod warunkiem, że dostępne były dane z fazy przed pierwszą zmianą krzyżową, ▪ badania dotyczące podania jednego cyklu CTH, ▪ badania dotyczące podania wielu cykli CTH, pod warunkiem, że w badaniu przedstawiono dane po pierwszym cyklu CTH. 	Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub posterów konferencyjnych.	Brak
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> ▪ badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, ▪ badania opublikowane w postaci pełnych tekstów oraz raporty z badań klinicznych. 	Brak	Brak

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 16 badań RCT (18 pozycji bibliograficznych), spośród których 2 dotyczyły populacji MEC i 14 populacji HEC.

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących MEC obejmowały porównania:

- PAL i.v. vs OND (1 RCT),
- PAL p.o. vs PAL i.v. (1 RCT)

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących HEC obejmowały porównania:

- PAL i.v. vs OND (1 RCT),
- PAL i.v. vs DOL (1 RCT),
- DOL vs GRA (1 RCT),
- DOL vs OND (1 RCT),
- GRA vs OND (2 RCT),
- APR+OND+DEX vs OND+DEX (8 RCT).

Poza ww. badaniami, do analizy wrażliwości zakwalifikowano dodatkowo 24 próby RCT (24 publikacje), które nie spełniły kryteriów włączenia do analizy klinicznej wnioskodawcy z powodu niezgodności w zakresie populacji (przewaga pacjentów pochodzenia azjatyckiego)

Wnioskodawca przedstawił również badania dokumentujące skuteczność praktyczną palonosetronu. W analizie wnioskodawcy, w wyniku przeprowadzonego wyszukiwania, zidentyfikowano łącznie 4 prace pozwalające ocenić skuteczność PAL względem 5-HT₃ RA I generacji w ramach standardowej praktyki klinicznej (*Hatoum 2012, Lin 2012, Balu 2011, Schwartzberg 2011*).

W poniższej tabeli przedstawiono charakterystykę badań RCT bezpośrednio porównujących wnioskowaną technologię z komparatorem.

Tabela 13. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje**	Populacja	Punkty końcowe
Chemioterapia MEC				
Gralla 2003 <u>Źródło finansowania:</u> Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe; trójramienne; randomizowane – z zastosowaniem interaktywnego systemu głosowego TriaLine® i stratyfikacją ze względu na płeć i wcześniejsze stosowanie CTH; podwójnie zaślepienie z maskowaniem; z okresem obserwacji: 15 dni (30 dni dla SAE); z hipotezą badawczą typu <i>non-inferiority</i>; z schematem grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>); z analizą mITT dla oceny skuteczności (z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek), oraz analizą PP (dodatkowo dla I rzędowego PK), ocena bezpieczeństwa – zgodna z faktycznie przyjętym leczeniem, dla chorych z dostępnymi danymi. 	<u>Stosowane interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> palonosetron i.v. w dawce 0,25 mg na 30 min. przed CTH; ondansetron w dawce 32 mg na 30 min. przed CTH. <p>Stosowanie kortykosteroidów było niedozwolone.</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 r.ż.; Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; Pacjenci niestosujący lub stosujący wcześniej CTH (doświadczający uprzednio nudności o maksymalnie umiarkowanym nasileniu); Planowane otrzymanie MEC, obejmujące dowolną dawkę karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, ifosfamid, irinotekanu lub mitoksantronu, metotreksat w dawce >250 mg/m², CCLP <1500 mg/m², doksorubicyny >25 mg/m² lub CIS <50 mg/m² (1–4 godz. infuzji); Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowymi mogli zostać włączeni do badania według uznania badacza. <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Niezdolność do zrozumienia i współpracy w procedurach związanych z uczestnictwem w badaniu; Przyjęcie dowolnego leku przeciwwymiotnego (w tym CS) 24 godz. przed i w ciągu 5 dni trwania badania; Udokumentowane napady drgawkowe wymagające przyjmowania leków przeciwdrgawkowych (chyba że pacjent jest stabilny klinicznie, bez napadów); Wymioty, odruchy wymiotne lub nudności 2-3 stopnia wg NCI-CTC 24 godz. przed rozpoczęciem CTH; 5) Planowana RTH nadbrzusza lub czaszki w dniach 2-6. <u>Liczebność grup:</u> PAL 0,25 mg: 189 OND 32 mg: 185	<u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM – po 24 godz.); <u>Dru gorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> CC (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodne nudności); czas do niepowodzenia leczenia (wystąpienie wymiotów lub konieczność zastosowania RM); wymioty (brak, liczba epizodów, czas do wystąpienia); stosowanie RM; nudności (brak, nasilenie w skali L kerta); satisfakcja z leczenia (w skali VAS); jakość życia (FLIE). <u>Bezpieczeństwo:</u> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa
Boccia 2013 <u>Źródło finansowania:</u> Helsinn Healthcare, SA, Lugano,	<u>Badanie:</u> <ul style="list-style-type: none"> wieloośrodkowe; czteroramienne; randomizowane – randomizacja (1:1) ze względu na jednoczesne stosowanie DEX lub PLC (w 1 dniu), oraz stratyfikacja ze względu na płeć 	<u>Stosowane interwencje:</u> <ul style="list-style-type: none"> palonosetron p.o. w pojedynczej dawce 0,50 mg przed CTH; palonosetron w pojedynczej dawce 0,25 mg i.v. przed CTH. <p>Dozwolone stosowanie</p>	<u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> Wiek \geq 18 r.ż.; Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; Pacjenci stosujący lub niestosujący wcześniej CTH; $\geq 50\%$ w skali sprawności Karnofsky'ego; Zaplanowane otrzymanie pojedynczej i.v. dawki MEC w dniu 1 (w 	<u>Skuteczność</u> <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM – po 24 godz.); <u>Dru gorzędowy:</u>

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje**	Populacja	Punkty końcowe
Szwajcariac*	<ul style="list-style-type: none"> i wcześniejsze stosowanie CTH; • podwójnie zaślepienie z maskowaniem; • z okresem obserwacji: 5 dni; • z hipotezą badawczą typu <i>non-inferority</i>; • z schematem grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>) • badanie dawki (ang. <i>dose-ranging trial</i>); • analizą mITT dla oceny skuteczności (z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH (co najmniej MEC) i badany lek) oraz bezpieczeństwa (z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali badany lek). 	kortykosteroidów w postaci pojedynczej dawki deksametazonu: 8 mg i.v. pierwszego dnia.	<p>tym dowolnej dawki: oksaliplatyny, karboplatyny, epirubicyny, idarubicyny, doksorubicyny, ifosfamidu, irinotekanu, daunorubicyny, CCLP <1500 mg/m² lub cytarabiny > 1 g/m²);</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie skutecznych środków antykonceptyjnych i negatywny wyn k testu ciąży przed rozpoczęciem badania, w przypadku kobiet w wieku rozrodczym. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie komercyjnie dostępnego PAL i.v. w dawce 0,25 mg w czasie 2 tyg. przed przystąpieniem do badania; • Zaplanowane otrzymanie dowolnej dawki HEC i.v lub p.o., RTH nadbrzusza lub czaszki, napromieniowania całego ciała w 1-5 dniu badania; • Zaplanowane otrzymanie LEC (np. docetakselu, paklitakselu lub pemetreksedu) w 1-5 dniu badania, jeżeli w opinii badacza mogłoby to wpłynąć na konieczność zastosowania dodatkowych leków przeciwwymiotnych; • Znane zaburzenia czynności wątroby, nerek, zaburzenia sercowo-naczyniowe lub predyspozycje do zaburzeń przewodzenia w sercu (w tym wydłużony QTc), które w opinii badacza wykluczają pacjenta z badania. <p><u>Liczebność grup:</u> PAL 0,50 mg p.o.: 160 PAL 0,25 mg i.v.: 162</p>	<ul style="list-style-type: none"> • CC (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodne nudności); • brak konieczności zastosowania RM; • wymioty (brak, czas do wystąpienia); • nudności (brak, nasilenie w skali L kerta); • • satysfakcja z leczenia. <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> • profil bezpieczeństwa
Chemioterapia HEC				
<p>Aapro 2006</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Helsinn Healthcare, SA, Lugano, Szwajcaria</p>	<p><u>Badanie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • wieloośrodkowe; • trójramienne; • randomizowane – z zastosowaniem interaktywnego systemu głosowego TrialLine® i stratyfikacją ze względu na stosowanie DEX, plec i wcześniejsze stosowanie CTH; • podwójnie zaślepienie z maskowaniem; • z okresem obserwacji: 15 dni; • z hipotezą badawczą typu <i>non-inferority</i>; • z schematem grup równoległych (ang. <i>parallel-group trial</i>); 	<p><u>Stosowane interwencje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • palonosetron w 30 sec wlewie i.v. w pojedynczej dawce 0,25 mg na 30 min. przed CTH; • ondansetron w 15 min wlewie i.v. pojedynczej dawce 32 mg i.v. na 30 min. przed CTH. <p>Stosowanie kortykosteroidów było dozwolone opcjonalnie: pojedyncza dawka deksametazonu 20 mg i.v. 15 min. przed CTH.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Wiek ≥ 18 r.z.; • Histologicznie lub cytologicznie potwierdzony nowotwór złośliwy; • Pacjenci stosujący lub niestosujący wcześniej CTH; • ≥50% w skali sprawności Karnofsky'ego; • Zaplanowane otrzymanie pojedynczej dawki HEC (np. CIS ≥60 mg/m², CCLP >1500 mg/m², karmustyny >250 mg/m², dakarbazyny lub chlormetyny) dnia 1; • Pacjenci ze znanymi zaburzeniami czynności wątroby, nerek lub sercowo-naczyniowymi oraz pacjenci, którzy doświadczyli co najwyżej łagodnych nudności po dotychczasowej CTH, mogli zostać włączeni do badania według uznania badacza. <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Otrzymanie lub zaplanowanie otrzymania dowolnego leku przeciwwymiotnego w ciągu 24 godz. przed rozpoczęciem badania 	<p>Skuteczność</p> <p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CR (brak wymiotów i konieczności zastosowania RM); <p><u>Drugorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CC (brak wymiotów, konieczności zastosowania RM oraz co najwyżej łagodne nudności); • czas do niepowodzenia leczenia (wystąpienie wymiotów lub konieczność

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje**	Populacja	Punkty końcowe
	<ul style="list-style-type: none"> z analiza mITT dla oceny skuteczności (z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek; bez 6 pacjentów z zdyskwalifikowanego ośrodka badawczego) oraz dla oceny bezpieczeństwa (z uwzględnieniem wszystkich zrandomizowanych pacjentów, którzy otrzymali CTH i badany lek oraz którzy przeszli co najmniej 1. ocenę bezpieczeństwa po leczeniu). 		<p>i przez 5 dni jego trwania;</p> <ul style="list-style-type: none"> Wystąpienie 24 godz. przed CTH wymiotów, odruchów wymiotnych lub nudności 2-3 stopnia wg NCI-CTC; Trwające wymioty o dowolnej organicznej etiologii lub umiarkowane/poważne nudności lub wymioty po dotychczasowej CTH; Czynne napady drgawkowe, wymagające stosowania leków przeciwdrgawkowych; Planowane podanie dowolnego chemioterapeutyku o potencjale emetogennym ≥ 4 lub RTH nadbrzusza lub czaszki pomiędzy dniem 2 a 6 (w dniach 2-6 dozwolona była CTH o umiarkowanym potencjale emetogennym, tj. ≤ 3 w skali Hesketh); Przeciwwskazania do stosowania antagonistów receptorów 5-HT₃. <p><u>Liczebność grup:</u> PAL 0,25 mg: 223 OND 32 mg: 221</p>	<p>zastosowania RM);</p> <ul style="list-style-type: none"> wymioty (brak, liczba epizodów, czas do wystąpienia); stosowanie RM; nudności (brak, nasilenie w skali L kerta); jakość życia (FLIE). <p>Bezpieczeństwo:</p> <ul style="list-style-type: none"> profil bezpieczeństwa

* Informacja pochodzi z rejestru badań EU Clinical Trials Register

** **Komentarz analityków AOTM:** W przebiegu przeglądu systematycznego do analizy klinicznej włączono badania w których ondansetron był stosowany w dawkach w przedziale 8-32 mg i.v. (przy czym w 2012 r. dawka 32 mg i.v. została wycofana z obrotu z uwagi na niewystarczający profil bezpieczeństwa – tj. wydłużenie skorygowanego odstępu QT i związane z tym ryzyko wystąpienia częstoskurczu komorowego *torsade de pointes*). Obecnie dopuszczone do obrotu oraz finansowane ze środków publicznych są następujące dawki w podaniu dożylnym: 8 mg oraz 16 mg. Wnioskodawca uzasadnił powyższy fakt brakiem możliwości przeprowadzenia analizy klinicznej w przypadku wykluczenia z analizy badań klinicznych, przeprowadzonych dla ondansetronu w dawce 32 mg.

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Badania przeprowadzone w populacji pacjentów otrzymujących MEC

W analizie wnioskodawcy zidentyfikowano dwa randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie z maskowaniem, równoległe badania kliniczne dotyczące stosowania PAL w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów otrzymujących MEC (*Gralla 2003* oraz *Boccia 2013*).

Badanie *Gralla 2003* dotyczyło oceny skuteczności i bezpieczeństwa PAL i.v. w porównaniu z OND i.v., natomiast w pracy *Boccia 2013* porównywano profil kliniczny PAL podawanego doustnie względem formy dożylnej tego leku. W badaniu *Gralla 2003* ocenie poddano dwie dawki PAL podawanego dożylnie: 0,25 mg oraz 0,75 mg, a w pracy *Boccia 2013* uczestniczyły cztery grupy pacjentów otrzymujące PAL doustnie w trzech dawkach: 0,25 mg, 0,50 mg i 0,75 mg oraz PAL dożylnie w dawce 0,25 mg. W obydwu przypadkach uwzględniono wyłącznie dane dla dawek będących przedmiotem oceny, tj.: PAL 0,25 mg i.v. oraz PAL 0,50 mg p.o.

Oba omawiane badania miały założoną hipotezę badawczą *non-inferiority*, a skuteczność została oceniona w analizie mITT (dla oceny I rzędowego punktu końcowego w badaniu *Gralla 2003*, zastosowano także analizę PP). Ponadto analizę mITT zastosowano do oceny bezpieczeństwa w badaniu *Boccia 2013*, natomiast w badaniu *Gralla 2003* profil bezpieczeństwa określono na podstawie wyników uzyskanych dla chorych, dla których były one dostępne, zgodnie z faktycznie przyjętym leczeniem. Z obu badań utracono chorych, przy czym jedynie w badaniu *Gralla 2003* opisano powody tej utraty w podziale na grupy. W związku w powyższym badaniu *Gralla 2003* zostało ocenione na 5/5 pkt w skali Jadad, natomiast z uwagi na brak opisu randomizacji oraz niedokładny opis utraty chorych badanie *Boccia 2013* oceniono na 3/5 pkt w skali Jadad.

[Redacted text block]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text line]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Populacja pacjentów otrzymujących MEC

Ocenę skuteczności PAL i.v. względem OND i.v. w populacji MEC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (*Gralla 2003*). W badaniu *Gralla 2003* stosowanie kortykosteroidów w ramach profilaktyki było niedozwolone.

Natomiast ocenę skuteczności PAL p.o. względem PAL i.v. w populacji MEC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (*Boccia 2013*). W badaniu *Boccia 2013* dozwolone było profilaktyczne stosowanie DEX, który przyjęło 50% uczestników badania. W publikacji przedstawiono wyniki w odniesieniu do populacji ogółem, tj. mieszanej pod względem profilaktycznego stosowania DEX. W odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego wnioskodawca zaprezentował dodatkowo dane dla podgrupy, która otrzymała monoterapię PAL oraz dla podgrupy otrzymującej terapię złożoną (PAL + DEX).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 14. Wyniki porównania bezpośredniego w populacji MEC

Punkt końcowy	OB [godz.]	PAL i.v. vs OND i.v.			PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX) [^]		
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0-24	153/189 (81%)	127/185 (69%)	1,94 [1,20; 3,13]	122/160 (76%)	114/162 (70%)	1,35 [0,82; 2,22]
	24-120	140/189 (74%)	102/185 (55%)	2,32 [1,50; 3,59]	100/160 (63%)	106/162 (65%)	0,88 [0,56; 1,39] ^{***}
	0-120	131/189 (69%)	93/185 (50%)	2,23 [1,46; 3,41]	94/160 (59%)	96/162 (59%)	0,98 [0,63; 1,53]
Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC)	0-24	144/189# (76%)	121/185# (65%)	1,69 [1,08; 2,66]	x	x	x
	24-120	126/189 (67%)	93/185 (50%)	1,98 [1,30; 3,00]	x	x	x
	0-120	119/189 (63%)	83/185 (45%)	2,09 [1,38; 3,16]	x	x	x
Brak wymiotów	0-24	161/189* (85%)	132/185* (71%)	2,31 [1,38; 3,85]	132/160 (83%)	125/162 (77%)	1,40 [0,81; 2,42]
	24-120	152/189* (80%)	114/185* (62%)	2,56 [1,61; 4,08]	118/160 (74%)	121/162 (75%)	0,95 [0,58; 1,57]
	0-120	143/189* (76%)	102/185* (55%)	2,53 [1,63; 3,93]	113/160 (71%)	109/162 (67%)	1,17 [0,73; 1,88]
Brak konieczności stosowania leczenia ratunkowego (RM)	0-24	168/189# (89%)	161/185# (87%)	1,19 [0,64; 2,23]	x	x	x
	24-120	159/189 (84%)	140/185 (76%)	1,70 [1,02; 2,85]	x	x	x
	0-120	154/189 (81%)	135/185 (73%)	1,63 [0,9985; 2,66]	113/160 (71%)	115/162 (71%)	0,98 [0,61; 1,59]
Brak nudności	0-24	115/189 ^{**} (61%)	106/185 ^{**} (57%)	1,16 [0,77; 1,75]	94/160 (59%)	93/162 (57%)	1,06 [0,68; 1,65]
	24-120	x	x	x	79/160 (49%)	77/162 (48%)	1,08 [0,70; 1,67]
	0-120	x	x	x	73/160 (46%)	69/162 (43%)	1,13 [0,73; 1,76]
Łagodne nudności	0-24	47/189 ^{**} (25%)	37/185 ^{**} (20%)	1,32 [0,81; 2,16]	x	x	x

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Punkt końcowy	OB [godz.]	PAL i.v. vs OND i.v.			PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX) [^]		
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]
Umiarkowane nudności	0-24	19/189** (10%)	31/185** (17%)	0,56 [0,30; 1,02]	x	x	x
Poważne nudności	0-24	8/189** (4%)	11/185** (6%)	0,70 [0,27; 1,78]	x	x	x

*w analizie wnioskodawcy odsetki odczytano z wykresu; **w analizie wnioskodawcy odsetki odczytano z wykresu zamieszczonego w raporcie z badania klinicznego, dostarczonego przez Wnioskodawcę (dane niepublikowane); ***nie wykazano *non-inferiority*; [^] populacja mieszana pod względem stosowania DEX, # wynik przedstawiony w analizie Wnioskodawcy (brak odniesienia do źródła danych, brak wyniku w publikacji *Gralla 2003*).

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 (95%CI: 1,20; 3,13),
 - w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 (95%CI: 1,50; 3,59),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 (95%CI: 1,46; 3,41);
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:
 - w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 (95%CI: 1,08; 2,66),
 - w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 (95%CI: 1,30; 3,00),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 (95%CI: 1,38; 3,16),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93),
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- obserwowanej liczby epizodów wymiotnych w fazie ostrej, późnej oraz w obu fazach analizowanych łącznie. Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%, OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%, OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%, OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93).

Ponadto więcej pacjentów leczonych PAL i.v. w porównaniu do przyjmujących OND i.v., nie wymagało zastosowania leczenia ratunkowego w fazie ostrej oraz w obu fazach analizowanych łącznie (odpowiednio 89% vs 87% oraz 81% vs 73%), przy czym różnice pomiędzy grupami nie były istotne statystycznie. Z kolei łagodne nudności występowały częściej w grupie pacjentów przyjmujących PAL i.v. w porównaniu do tych leczonych OND i.v. (25% vs 20%), natomiast umiarkowane oraz poważne nudności występowały rzadziej w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej (odpowiednio 10% vs 17% oraz 4% vs 6%), przy czym w żadnym przypadku obserwowana różnica nie była statystycznie istotna.

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v.

Pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (*non-inferior*) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 76% vs 70%; OR = 1,35 (95%CI: 0,82; 2,22),
 - w fazie ostrej oraz w późnej analizowanych łącznie: 59% vs 59%; OR = 0,98 (95%CI: 0,63; 1,53).

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

W badaniu tym nie wykazano *non-inferiority* doustnej dawki PAL względem dożylnej, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie późnej (63% vs 65%, OR = 0,88 (95%CI: 0,56; 1,39).

Analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na profilaktyczne stosowanie DEX (wyników nie przedstawiono w tabeli powyżej) wykazała, że większy odsetek pacjentów otrzymujących doustną dawkę PAL względem dawki dożylnej uzyskiwał całkowitą odpowiedź na leczenie w fazie ostrej.

Populacja pacjentów otrzymujących HEC

Ocenę skuteczności PAL i.v. względem OND i.v. w populacji HEC przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT (*Aapro 2006*), w którym dozwolone było również stosowanie DEX. Ostatecznie decyzją badaczy 67% pacjentów otrzymywało terapię dwulekową (5-HT3 RA + DEX), natomiast pozostali monoterapię 5-HT3 RA. Rezultaty przedstawiono w odniesieniu do populacji ogółem, tj. mieszanej pod względem profilaktycznego stosowania DEX oraz w odniesieniu do podgrupy, która otrzymywała terapię złożoną z 5-HT3 RA oraz DEX.

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 15. Wyniki porównania bezpośredniego PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX) w populacji HEC

Punkt końcowy	OB [godz.]	PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)			PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)		
		Populacja mieszana pod względem stosowania DEX			Podgrupa otrzymująca DEX		
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]
Całkowita odpowiedź na leczenie (CR)	0-24	132/223 (59%)	126/221 (57%)	1,09 [0,75; 1,59]	97/150 (65%)	82/147 (56%)	1,45 [0,91; 2,31]
	24-120	101/223 (45%)	86/221 (39%)	1,30 [0,89; 1,90]	63/150 (42%)	42/147 (29%)	1,81 [1,12; 2,93]
	0-120	91/223 (41%)	73/221 (33%)	1,40 [0,95; 2,06]	62/150 (41%)	37/147 (25%)	2,09 [1,28; 3,43]
Całkowita kontrola nudności i wymiotów (CC)	0-24	126/223 (57%)	114/221 (52%)	1,22 [0,84; 1,77]	93/150 (62%)	75/147 (51%)	1,57 [0,99; 2,49]
	0-120	84/223 (38%)	64/221 (29%)	1,48 [0,9964; 2,21]	56/150 (37%)	33/147 (22%)	2,06 [1,24; 3,43]
Brak wymiotów	0-24	152/223 (68%)	133/221 (60%)	1,42 [0,96; 2,09]	113/150 (75%)	87/147 (59%)	2,11 [1,28; 3,46]
	24-120	126/223 (57%)	103/221 (47%)	1,49 [1,02; 2,16]	83/150 (55%)	58/147 (39%)	1,90 [1,20; 3,02]
	0-120	114/223 (51%)	87/221 (39%)	1,61 [1,11; 2,35]	80/150 (53%)	49/147 (33%)	2,29 [1,43; 3,66]
Brak konieczności stosowania RM	0-24	179/223 (80%)	171/221 (77%)	1,19 [0,75; 1,88]	122/150 (81%)	115/147 (78%)	1,21 [0,69; 2,14]
	0-120	136/223 (61%)	121/221 (55%)	1,29 [0,89; 1,88]	90/150 (60%)	74/147 (50%)	1,48 [0,93; 2,34]
Brak nudności	0-24	120/223* (54%)	109/221* (49%)	1,20 [0,82; 1,74]	87/150 (58%)	75/147 (51%)	1,33 [0,84; 2,10]
Łagodne nudności	0-24	52/223* (23%)	43/221* (19%)	1,26 [0,80; 1,98]	x	x	x
Umiarkowane nudności	0-24	29/223* (13%)	47/221* (21%)	0,55 [0,33; 0,92]	29/150 (19%)	41/147 (28%)	0,62 [0,36; 1,07]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Punkt końcowy	OB [godz.]	PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)			PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)		
		Populacja mieszana pod względem stosowania DEX			Podgrupa otrzymująca DEX		
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]
Poważne nudności	0-24	22/223* (10%)	22/221* (10%)	0,99 [0,53; 1,85]			
NIDL – nudności (jakość życia)	0-24	x	x	x	111/150 (74%)	97/147 (66%)	1,47 [0,89; 2,42]
	24-96	x	x	x	83/150 (55%)	68/147 (46%)	1,44 [0,91; 2,27]
NIDL – wymioty (jakość życia)	0-24	x	x	x	122/150 (81%)	104/147 (71%)	1,80 [1,05; 3,10]
	24-96	x	x	x	101/150 (67%)	97/147 (66%)	1,06 [0,66; 1,72]
NIDL – nudności i wymioty (jakość życia)	0-24	x	x	x	117/150 (78%)	100/147 (68%)	1,67 [0,99; 2,80]
	24-96	x	x	x	89/150 (59%)	76/147 (52%)	1,36 [0,86; 2,16]

*w analizie wnioskodawcy odsetki odczytano z wykresu zamieszczonego w raporcie z badania klinicznego dostarczonego przez Wnioskodawcę (dane niepublikowane)

objaśnienia skrótów: NIDL (ang. *no impact of CINV on daily life*) - brak wpływu CINV na jakość życia pacjentów.

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 (95%CI: 1,02; 2,16),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 (95%CI: 1,11; 2,35),

Ponadto odsetki pacjentów w grupie przyjmującej PAL i.v. były wyższe w stosunku do grupy otrzymującej OND i.v. w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie (faza ostra, faza późna oraz w obu fazach analizowanych łącznie), całkowitej kontroli nudności i wymiotów (faza ostra oraz faza późna), braku wymiotów (faza ostra), braku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego (faza ostra oraz faza późna), a także braku nudności (faza ostra), jednakże zaobserwowane różnice w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Z kolei w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT3 RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 (95%CI: 1,12; 2,93),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 (95%CI: 1,28; 3,43),
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI: 1,24; 3,43),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 (95%CI: 1,28; 3,46),
 - w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 (95%CI: 1,20; 3,02),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 (95%CI: 1,43; 3,66).

Ponadto odsetki pacjentów w grupie przyjmującej PAL i.v. były wyższe w stosunku do grupy otrzymującej OND i.v. w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie ostrej, całkowitej kontroli nudności i wymiotów w fazie ostrej, braku konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w fazie ostrej oraz późnej,

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

a także braku nudności w fazie ostrej, jednakże zaobserwowane różnice w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie.

Porównanie PAL i.v. z OND i.v. - jakość życia

Brak wpływu CINV na jakość życia pacjentów (NIDL – *no impact of CINV on daily life*) definiowany był jako wynik >6 punktów w 7-stopniowej skali FLIE (*Functional Living Index – Emesis*), oceniającej nasilenie nudności, wymiotów oraz nudności i wymiotów łącznie. Pacjenci wypełniali odpowiednie ankiety w 2. i 5. dniu po CTH, odzwierciedlające ich samopoczucie w pierwszej (0-24 godz.) oraz w 3 kolejnych (24-96 godz.) dobach po otrzymaniu cytostatyku.

W obrębie podgrupy otrzymującej DEX wyższy odsetek chorych leczonych PAL i.v. niż przyjmujących OND i.v. raportował brak wpływu nudności, wymiotów oraz nudności i wymiotów łącznie na codzienne funkcjonowanie, jednakże zaobserwowane różnice w żadnym przypadku nie były istotne statystycznie. W publikacji nie zaprezentowano wyników dla populacji ogólnej.

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]					
		[Redacted]			[Redacted]		
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)



Efektywność rzeczywista palonosetronu

Prace *Hatoum 2012* i *Lin 2012* obejmowały tę samą próbę pacjentów. Ich celem było określenie prawdopodobieństwa CINV u chorych otrzymujących cyklofosfamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi (BC-CCLP) oraz leczonych karboplatyną (LC-CRB) lub cisplatyną z powodu raka płuc (LC-CIS). W badaniach uwzględniono taką samą liczbę chorych otrzymujących PAL, natomiast różne były wielkości populacji w grupie kontrolnej, tj. otrzymującej 5-HT3 RA I generacji.

Do badania *Hatoum 2012* włączono 4868 przypadków BC-CCLP, 5414 przypadków LC-CRB oraz 1692 przypadki LC-CIS, spośród których odpowiednio 1864 (38,5%), 1806 (33,4%) i 390 (23,0%) pacjentów otrzymało PAL w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej, a pozostali terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji. W badaniu *Lin 2012* uwzględniono natomiast 3606 chorych z BC-CCLP, 4497 przypadków LC-CRB oraz 1154 przypadki LC-CIS, a odsetek pacjentów stosujących PAL wyniósł odpowiednio 51,7%, 40,2% i 33,8%. Okres obserwacji obejmował 6 miesięcy od podania CTH. Uzyskane wyniki sugerują, iż stosowanie PAL wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych kohort:

- BC-CCLP: *Hatoum 2012*: 3,5% vs 6,3%; OR = 0,550 (95%CI: 0,412; 0,733), *Lin 2012*: 3,5% vs 5,5%; OR = 0,618 (95%CI: 0,447; 0,854),
- LC-CRB: *Hatoum 2012*: 9,5% vs 13,8%; OR = 0,653 (95%CI: 0,543; 0,785), *Lin 2012*: 9,5% vs 12,8%; OR = 0,712 (95%CI: 0,586; 0,864),
- LC-CIS: *Hatoum 2012*: 16,4% vs 22,6%; OR = 0,689 (95%CI: 0,510; 0,931), *Lin 2012*: 16,4% vs 21,7%; OR = 0,707 (95%CI: 0,514; 0,972).

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Celem pracy *Balu 2011* było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia niekontrolowanych CINV u pacjentów otrzymujących chemioterapię niezależnie od jej potencjału emetogennego. Dodatkowo przeprowadzono analizę dla podgrupy MEC/HEC. Przypadki CINV definiowano w oparciu o wystąpienie jednego z dwóch kryteriów: 1) konieczność hospitalizacji albo wizyty w oddziale ratunkowym lub 2) konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z wyłączeniem 1. dnia CTH). Badanie to obejmowało łącznie 9144 pacjentów, spośród których u 1775 (19,4%) stosowano PAL w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej, a u pozostałych terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji. Podgrupa MEC/HEC liczyła 6418 chorych, spośród których PAL otrzymały 1522 osoby (23,7%). Okres analizy obejmował 8 cykli CTH lub 6 miesięcy. Stosowanie PAL w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV w przeliczeniu na 1 cykl CTH zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16; $p < 0,001$), jak i podgrupie MEC/HEC (1,05 vs 1,17; $p = 0,022$).

Celem pracy *Schwartzberg 2011* było określenie prawdopodobieństwa wystąpienia niekontrolowanych CINV u pacjentów otrzymujących jednodniową HEC i profilaktykę przeciwwymiotną obejmującą jednoczesne podanie APR (lub fosaprepitantu), 5-HT3 RA i DEX. Przypadki CINV definiowano w oparciu o wystąpienie co najmniej jednego z następujących kryteriów: 1) zdiagnozowanie nudności i/lub wymiotów; 2) konieczność nawadniania pacjenta (z wyłączeniem dnia CTH); 3) konieczność zastosowania leczenia ratunkowego (z wyłączeniem dnia CTH); 4) podanie leku przeciwwymiotnego (z wyłączeniem dnia CTH). Badanie obejmowało 4552 pacjentów (9944 cykle), spośród których 3574 (78,5%) w ramach profilaktyki przeciwwymiotnej otrzymało schemat złożony z APR, PAL i DEX, a pozostali analogiczną terapię opartą na podaniu jednego z 5-HT3 RA I generacji. Stosowanie schematu z PAL w porównaniu z grupą kontrolną wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli, $p = 0,0010$).

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy, ocenę bezpieczeństwa w populacji MEC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Gralla 2003*, porównującego PAL i.v. względem OND i.v., oraz badania *Boccia 2013*, dotyczącego porównania doustnej i dożylnej postaci PAL.

Z kolei ocenę bezpieczeństwa w populacji HEC przeprowadzono w oparciu o wyniki badania *Aapro 2006*, porównującego PAL i.v. względem OND i.v., oraz 8 badań oceniających schemat trójlekowy APR+OND+DEX vs OND+DEX.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania bezpośredniego w populacji MEC oraz HEC.

Punkt końcowy	Okres interwencji [dni]	populacja MEC						populacja HEC		
		PAL i.v. vs OND i.v.			PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX)			PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)		
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]
AE ogółem	1	114/187 (61%)	120/187 (64%)	0,87 [0,57; 1,33]	x	x	x	162/225 (72%)	163/223 (73%)	0,95 [0,62; 1,43]
SAE ogółem	1	5/187 (3%)	5/187 (3%)	1,00 [0,28; 3,51]	x	x	x	x	x	x
AE uznane za powiązane z leczeniem CINV										
Ogółem	1	30/187 (16%)	26/187 (14%)	1,18 [0,67; 2,09]	13/161 (8%)	26/163 (16%)	0,46 [0,23; 0,94]	x	x	x
Ból głowy	1	9/187 (5%)	10/187 (5%)	0,89 [0,36; 2,26]	6/161 (4%)	14/163 (9%)	0,41 [0,15; 1,10]	18/225 (8%)	24/223 (11%)	0,72 [0,38; 1,37]
Zawroty głowy	1	1/187 (1%)	6/187 (3%)	0,16 [0,02; 1,36]	x	x	x	x	x	x
Zaparcia	1	3/187 (2%)	3/187 (2%)	1,00 [0,20; 5,02]	1/161 (<1%)	5/163 (3%)	0,20 [0,02; 1,71]	10/225 (4%)	5/233 (2%)	2,03 [0,68; 6,03]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Punkt końcowy	Okres interwencji [dni]	populacja MEC						populacja HEC		
		PAL i.v. vs OND i.v.			PAL p.o. (+DEX) vs PAL i.v. (+DEX)			PAL i.v. (+DEX) vs OND i.v. (+DEX)		
		nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95% CI]
Biegunka	1	x	x	x	x	x	x	3/225 (1%)	5/233 (2%)	0,59 [0,14; 2,50]
Utrata z badania										
Ogółem	1	1/189 (1%)	2/185 (1%)	0,49 [0,04; 5,41]	x	x	x	13/225 (6%)	6/223 (3%)	2,22 [0,83; 5,94]
Z powodu AE	1	0/189 (0%)	0/185 (0%)	ND	1/161 (<1%)	0/163 (0%)	3,06 [0,12; 75,58]	0/225 (0%)	0/223 (0%)	ND
Z powodu SAE	1	0/189 (0%)	1/185 (1%)	0,32 [0,01; 8,02]	x	x	x	2/225 (<1%)*	2/223 (<1%)**	0,99 [0,14; 7,10]

*zatrzymanie moczu u 1 pacjenta oraz niewydolność oddechowa i zgon u drugiego; **zawał serca u jednego pacjenta oraz progresja choroby nowotworowej, paraplegia, zaburzenia funkcji organów miednicy i zgon u drugiego.

PAL p.o. vs PAL i.v. (populacja MEC)

W publikacji *Boccia 2013* nie podano informacji na temat długości obserwacji pacjentów pod kątem bezpieczeństwa. Wyniki dla porównania doustnej i dożylnej postaci PAL wskazują, iż zdarzenia niepożądane uznane za prawdopodobnie związane z zastosowanym leczeniem wystąpiły u istotnie statystycznie mniejszego odsetka pacjentów przyjmujących PAL w postaci doustnej niż dożylnej (8% vs 16%). Najczęściej obserwowano ból głowy (4% vs 9%) i zaparcia (<1% vs 3%), przy czym występowały one rzadziej w grupie pacjentów leczonych doustną postacią PAL niż u tych przyjmujących postać dożylną PAL. Ponadto jednego pacjenta leczonego postacią doustną PAL 0,50 mg wycofano z badania z powodu wystąpienia łagodnej, niepowiązanej z leczeniem trombocytopenii.

PAL i.v. vs OND i.v. (populacja MEC oraz HEC)

W badaniu *Gralla 2003* obserwację pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych prowadzono przez odpowiednio 15 i 30 dni. Oceny funkcji życiowych, parametrów laboratoryjnych oraz EKG dokonywano 24 godz. oraz 1 tydzień po podaniu leku przeciwwymiotnego. Po upływie okresu obserwacji w grupie badanej 61% pacjentów doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego natomiast w grupie kontrolnej było to 64% pacjentów. Zdarzenia niepożądane, uznane za potencjalnie powiązane z leczeniem, wystąpiły u zbliżonej liczby pacjentów z grupy badanej i kontrolnej (16% vs 14%). Do najczęściej raportowanych (>2% pacjentów) należały ból głowy, zawroty głowy i zaparcia. Ciężkie działania niepożądane wystąpiły z taką samą częstością w grupie pacjentów leczonych PAL i.v. oraz OND i.v. (3% vs 3%). Wszystkie zostały ocenione przez badaczy jako niepowiązane z terapią przeciwwymiotną lub taki związek uznano za mało prawdopodobny. Nie odnotowano przypadków utraty z badania z powodu AE. U jednego pacjenta leczonego OND i.v. doszło do wystąpienia zatorowości płucnej i zgonu (SAE). Zdarzenie to zostało uznane za niepowiązane z leczeniem.

W badaniu *Aapro 2006* obserwację pod kątem oceny bezpieczeństwa terapii prowadzono przez 15 dni. Oceny funkcji życiowych, parametrów laboratoryjnych oraz EKG dokonywano po 24 godz. oraz pomiędzy 6. a 8. dniem po podaniu leku przeciwwymiotnego. Po upływie okresu obserwacji zbliżona liczba pacjentów w grupie badanej i kontrolnej doświadczyła co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (72% vs 73%). Do najczęściej raportowanych (≥2% pacjentów) zdarzeń niepożądanych uznanych za potencjalnie związane z leczeniem należały ból głowy (8% vs 11%), zaparcia (4% vs 2%) i biegunka (1% vs 2%). Nie odnotowano przypadków utraty z badania z powodu AE. U dwóch pacjentów leczonych PAL i.v. oraz dwóch w grupie przyjmującej OND i.v. doszło do wycofania z badania na skutek SAE, które zostały uznane za niepowiązane z leczeniem.

APR+OND+DEX vs OND+DEX . (populacja HEC)

Dodatkowo w analizie klinicznej wnioskodawcy przeprowadzono także ocenę profilu bezpieczeństwa schematu trójlekowego APR+OND+DEX w porównaniu do schematu z zastosowaniem połączenia OND+DEX (wyników nie umieszczono w tabeli powyżej). Wyniki sugerują, iż dodanie aprepitantu do

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

schematu zawierającego ondansetron i deksametazon nie przyczynia się do wzrostu częstości zdarzeń niepożądanych analizowanych łącznie (AE: 70% vs 70%) natomiast istotnie statystycznie zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń niepożądanych, takich jak: czkawka (12% vs 8%), osłabienie lub zmęczenie (18% vs 13%), niestrawność (10% vs 7%) i infekcje w obrębie układu moczowego (4% vs <1%) oraz zapalenia jamy ustnej (5% vs 1%), a także zmniejsza prawdopodobieństwo wystąpienia zapań (11% vs 15%) i obrzęku obwodowego (<1% vs 4%).

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

- Wpływ na czynność elektryczną serca.

W wyniku przeszukania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, odnaleziono 3 prace (*Dogan 2011*, *Gonullu 2012*, *Yavas 2012*), których celem była obserwacja zmian elektrokardiograficznych za pomocą 12-odprowadzeniowego zapisu EKG u pacjentów z chorobą nowotworową otrzymujących dożylnie PAL w dawce 0,25 mg w profilaktyce CINV w porównaniu ze stanem sprzed podania interwencji. Autorzy wszystkich prac uznali, że wydaje się iż PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych.

- Bezpieczeństwo w podaniu wielokrotnym.

W wyniku przeszukania przeprowadzonego przez wnioskodawcę, odnaleziono 3 prace oceniające stosowanie PAL w więcej niż jednym cyklu CTH, przy czym we wszystkich PAL stosowano w dawce 0,75 mg, tzn. wyższej niż aktualnie dopuszczona do obrotu. Jedno badanie przeprowadzono w populacji MEC (*Voisin 2012*), jedno w populacji mieszanej (*Cartmell 2003*) i jedno w populacji HEC (*Aogi 2012*). Łączna liczba cykli CTH w odnalezionych badaniach wynosiła od 654 do 1667. PAL podawano w postaci dożylnej lub doustnej. Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa był zróżnicowany pomiędzy badaniami. Według autorów analizy wnioskodawcy profil zdarzeń niepożądanych uznanych za powiązane z terapią był taki sam jak w badaniach RCT.

Ponadto, w analizie wnioskodawcy zidentyfikowano 3 badania, w których stosowano więcej niż jedno dożylne podanie PAL w dawce 0,25 mg na pojedynczy cykl CTH (*Giralt 2011*, *Mattiuzzi 2010*, *Noor 2012*). W publikacjach nie przedstawiono szczegółowej analizy bezpieczeństwa, natomiast we wszystkich podano informację, iż PAL był dobrze tolerowany, a najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi uznanymi za związane z terapią były: zaburzenia gastryczne (biegunka, zaparcia, wzdęcia), ból głowy oraz bezsenność.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA

Nie zidentyfikowano specjalnych oświadczeń Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA, ang. *Food and Drug Administration*) związanych z bezpieczeństwem analizowanej terapii. Ponadto nie odnaleziono raportów i komunikatów dotyczących działań niepożądanych po stosowaniu produktu leczniczego palonosetron nadesłanych do Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL). (stan wiedzy na dzień 11.09.2013)

Ocena bezpieczeństwa na podstawie ChPL Aloxi (wersja z dnia 14.08.2013)

Aloxi (palonosetron) 250 mcg i.v.

Zgodnie z treścią ChPL do najczęstszych działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem palonosetronu w dawce 250 µg w podaniu dożylnym, zalicza się: bóle głowy oraz zaparcia. Innymi częstymi zdarzeniami niepożądanymi raportowanymi dla tego produktu leczniczego są także: zawroty głowy oraz biegunka. Ponadto po wprowadzeniu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki reakcji nadwrażliwości związane z podaniem tej postaci palonosetronu.

Aloxi (palonosetron) 500 mcg p.o.

Jako najczęściej występujące działanie niepożądane, związane ze stosowaniem produktu leczniczego Aloxi w podaniu doustnym, wymieniono ból głowy. Jest to jedyne często występujące zdarzenie niepożądane raportowane u chorych leczonych tą postacią palonosetronu.

Ponadto w charakterystyce podkreślono, iż pomimo zdolności palonosetronu do blokowania kanałów jonowych zaangażowanych w de- i repolaryzację komorową oraz wydłużenie trwania potencjału

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

czynnościowego, dla dawek 250, 750 lub 2250 mcg i.v. nie wykazano wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc u zdrowych ochotników, a tak że innych odstępów EKG. Nie stwierdzono również zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca. Jednakże zaleca się zachowanie ostrożności przy leczeniu setronami, w tym palonosetronem, chorych z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia. Wyniki te stanowiły potwierdzenie obserwacji poczynionych w badaniach klinicznych, włączonych przez Wnioskodawcę do poszerzonej oceny bezpieczeństwa, gdzie nie wykazano związku przyjmowania PAL z wystąpieniem poważnych zaburzeń rytmu ani objawowych zmian w czynności elektrycznej serca.

La Revue Prescrire nr 32, 2012

Ponadto w opublikowanym w grudniu 2012 r. 32 numerze czasopisma *La Revue Prescrire* (wersja francuskojęzyczna) setrony (w tym palonosetron) zostały wymienione jako jedna z grup leków powodująca wydłużenie odcinka QT na elektrokardiogramie oraz wiążąca się z występowaniem częstoskurczu komorowego typu *torsades de pointes* [Źródło: *Prescrire* 2012].

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono 16 badań RCT (18 pozycji bibliograficznych), spośród których 2 dotyczyły populacji MEC i 14 populacji HEC. Badania wykorzystane do porównania bezpośredniego PAL i.v. z OND w populacji MEC, jak również HEC były badaniami wysokiej jakości (5 pkt w skali Jadad).

Ponadto kolejnym ograniczeniem weryfikowanej analizy było założenie, przyjęte przez wnioskodawcę, mówiące o tym, iż niezależnie od postaci farmaceutycznej i drogi podania palonosetron będzie wykazywał przewagę nad ondansetronem w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z MEC. Co skutkowało estymacją wyników porównania PAL i.v. vs OND na porównanie PAL p.o. vs OND (ze względu na brak badań dla konfrontacji PAL p.o. względem OND).

Skuteczność w populacji MEC

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v.

Pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (*non-inferior*) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w okresie od 0 do 24 godz. (faza ostra) i od 0 do 120 godz. (faza ostra oraz późna analizowane łącznie) jednakże w okresie 24 do 120 godz. (faza późna) nie wykazano *non-inferiority* doustnej dawki PAL względem dożylnej.

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 (95%CI: 1,20; 3,13),
 - w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 (95%CI: 1,50; 3,59),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 (95%CI: 1,46; 3,41);
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:
 - w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 (95%CI: 1,08; 2,66),
 - w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 (95%CI: 1,30; 3,00),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 (95%CI: 1,38; 3,16),

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93),
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- obserwowanej liczby epizodów wymiotnych. Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%, OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%, OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%, OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93).

Skuteczność w populacji HEC

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 (95%CI: 1,02; 2,16),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 (95%CI: 1,11; 2,35),

Z kolei w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT₃ RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 (95%CI: 1,12; 2,93),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 (95%CI: 1,28; 3,43),
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI: 1,24; 3,43),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 (95%CI: 1,28; 3,46),
 - w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 (95%CI: 1,20; 3,02),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 (95%CI: 1,43; 3,66).

Bezpieczeństwo

Wyniki porównania bezpośredniego PAL i.v. oraz OND i.v. wskazują, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jest podobna dla obu tych terapii. Za zdarzenia niepożądane związane z leczeniem PAL w postaci dożylnej uznano ból głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Również ChPL dla PAL i.v. wymienia je jako częste działania niepożądane, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla PAL w postaci doustnej wskazują, iż jego stosowanie może powodować ból głowy oraz zaparcia. Według ChPL dla PAL p.o., bóle głowy są częstym, a zaparcia są niezbyt częstym działaniem niepożądanim, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił badania, których autorzy wyrażają opinię, że wydaje się iż PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych. Również ChPL dla PAL w postaci doustnej oraz dożylnej porusza problem dotyczący wydłużenia odstępu QTc. W dokumencie tym powołano się na wyniki badania, wskazującego na brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek PAL

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

m.in. 0,25 oraz 0,75 mg. A także brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca. W ChPL dla obu postaci PAL zawarto także informację, iż podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT₃, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Autorzy analizy wnioskodawcy, po dokonaniu przeszukania baz literatury nie odnaleźli analiz ekonomicznych, które spełniały przyjęte przez rozpoczęciem wyszukiwania kryteria włączenia i wykluczenia. Odnalezione przez autorów analizy ekonomiczne publikacje, które dotyczyły analizowanej interwencji nie obejmowały populacji pacjentów, stanowiącej przedmiot niniejszej analizy. Żadna z odnalezionych publikacji nie spełniała w pełni kryteriów umożliwiających przeprowadzenie porównania przedstawionych rezultatów z wynikami analizy wnioskodawcy.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę „jest ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi®) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).”

Technika analityczna

Analiza kosztów-użyteczności (CUA). Wnioskodawca argumentuje analizy typu CUA możliwością uchwycenia znaczących zmian w jakości życia związanych z występowaniem epizodów emetycznych przy stosowaniu HEC lub MEC.

Porównywane interwencje

Oceniana interwencja polegająca na monoterapii palonosetronem lub terapii palonosetronem skojarzonej z kortykosteroidami została porównana z monoterapią ondansetronem lub terapią ondansetronem skojarzoną z kortykosteroidami. W populacji MEC palonosetron był uwzględniony w podawaniu doustnym () jak i dożylnym (). W populacji HEC palonosetron był stosowany tylko w podaniu dożylnym ().

Jako dodatkowy komparator stosowany w populacji HEC wnioskodawca przedstawił schemat trójlewkowy składający się z terapii aprepitantem, ondansetronem i deksametazonem.

W związku z powyższym, wyniki w analizie wnioskodawcy zaprezentowano dla:

- populacji pacjentów otrzymujących MEC w następujących porównaniach:
 - PAL p.o. vs OND i.v. lub p.o.
 - PAL i.v. vs OND i.v. lub p.o.
 - PAL i.v. + DEX vs OND i.v. lub p.o. + DEX
 - PAL p.o. + DEX vs OND i.v. lub p.o. + DEX
- populacji pacjentów otrzymujących HEC w następujących porównaniach:
 - PAL i.v. vs OND i.v.
 - PAL i.v.+ DEX vs OND i.v. + DEX
 - PAL i.v. + DEX vs OND i.v. + APR +DEX (dodatkowy komparator)

Perspektywa

- perspektywa płatnika publicznego;
- perspektywa wspólną płatnika publicznego i pacjenta.

Horyzont czasowy

Horyzont czasowy zastosowany w modelu ogranicza się do 5 dni od podania chemioterapii.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Dyskontowanie

Ze względu na krótki horyzont czasowy (5 dni) zastosowany przy ocenianiu interwencji dyskontowanie kosztów i korzyści zdrowotnych nie zostało zastosowane.

Koszty

W analizie zostały uwzględnione koszty związane ze stosowaniem ocenianej interwencji i komparatorów oraz w przypadku niepowodzenia terapii - koszty leczenia ratunkowego. Koszty włączone do analizy zostały podzielone na następujące grupy: profilaktyka przeciwwymiotna, leczenie ratunkowe w ramach ambulatorium oraz leczenie ratunkowe w ramach hospitalizacji.

Koszty podania leków przeciwwymiotnych w profilaktyce nie zostały uwzględnione w analizie wnioskodawcy. Koszty te są związane z podaniem chemioterapii i hospitalizacją na oddziale onkologicznym.

Model

Model ekonomiczny został skonstruowany w formie drzewa decyzyjnego z podziałem na następujące stany zdrowotne: całkowita kontrola, całkowita odpowiedź na leczenie, brak odpowiedzi – leczenie w ramach ambulatorium i leczenie ratunkowe.

Model został stworzony przy użyciu arkusza kalkulacyjnego MS Excel 2007. Obliczenia zostały wykonane przy użyciu aplikacji języka *Visual Basic for Applications* (VBA). Liczby pseudolosowe wykorzystane do przeprowadzenia analizy probabilistycznej zostały wygenerowane przy pomocy algorytmu *Mersenn Twister*.

Model zawiera dwa typy analiz wrażliwości: jednokierunkową analizę wrażliwości oraz analizę probabilistyczną.

Założenia modelu wnioskodawcy:

- długość cyklu w modelu wynosi jeden dzień,
- uwzględniono pięciodniowy horyzont czasowy analizy,
- podanie chemioterapii ma miejsce w ramach hospitalizacji jednodniowej,
- [redacted]
- koszt ondansetronu podawanego w ramach profilaktyki w dniu podania chemioterapii przyjęto na podstawie wykazu leków podawanych w chemioterapii, dla palonosetronu [redacted],
- leczenie w ramach wizyty ambulatoryjnej ma miejsce w przypadku braku odpowiedzi na terapię (określone przez wystąpienie wymiotów u pacjenta),
- leczenie ratunkowe (zgodne z punktem końcowym źródłowych publikacji) odbywa się w ramach hospitalizacji jednodniowej,
- pacjent nie może w tym samym dniu być leczony ratunkowo w ramach ambulatorium, a następnie hospitalizowany,
- koszty obliczono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent w przypadku współpłacenia),
- z uwagi na krótki horyzont czasowy nie uwzględniono zgonów pacjentów.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]						
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy testowano wpływ na końcowe rezultaty parametrów dotyczących następujących elementów modelu:

- dawkowania i kosztów leków,
- efektywności analizowanych terapii,
- postępowaniu w profilaktyce fazy późnej,
- postępowaniu w przypadku niepowodzenia leczenia.

W ramach probabilistycznej analizy wrażliwości, w analizie wnioskodawcy przeprowadzono 1000 symulacji, których rezultaty dla każdego porównania zaprezentowano w postaci krzywych opłacalności oraz wykresów rozrzutu (płaszczyzn opłacalności).

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „W ramach analizy klinicznej dla populacji MEC odnaleziono badanie RCT dotyczące PAL i OND stosowanych jedynie w monoterapii.” W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy „przyjęto identyczną skuteczność dla terapii skojarzonej z deksametazonem (zarówno dla palonosetronu, jak i ondansetronu), jak w przypadku monoterapii dla kolejnych cykli terapii. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dane dotyczące populacji mieszanej pod względem przyjmowania kortykosteroidów uzyskane z badań obserwacyjnych. Jest to podejście konserwatywne z punktu widzenia efektywności klinicznej obydwu leków, a jednocześnie nie wpływa na koszty.”
- „W ramach analizy dla populacji HEC klinicznej odnaleziono jedynie badanie RCT dane dotyczące efektywności terapii skojarzonej z kortykosteroidami.” W związku z powyższym w analizie wnioskodawcy przyjęto identyczną skuteczność dla monoterapii (zarówno dla palonosetronu lub ondansetronu), jak w przypadku terapii skojarzonej z deksametazonem (odpowiednio). Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości testowano dane dotyczące populacji mieszanej pod względem przyjmowania kortykosteroidów uzyskane z badania RCT oraz z badań obserwacyjnych.”
- „Z powodu braku badań RCT porównujących palonosetron p.o. z komparatorami, w oparciu o wyniki i wnioski analizy klinicznej przyjęto taką samą skuteczność palonosetronu w podaniu doustnym, jak w przypadku palonosetronu w podaniu dożylnym, gdyż we włączonym do analizy klinicznej badaniu RCT nie wykazano istotnych statystycznie różnic w skuteczności pomiędzy palonosetronem p.o. oraz palonosetronem i.v.”
- „Schematy postępowania w Polsce w celu profilaktyki CINV nie są jednoznacznie określone.” Przyjęta w analizie wnioskodawcy „ścieżka leczenia została opracowana w oparciu o zalecenia PUO, konsultacje ze specjalistą [REDACTED]. W ramach analizy wrażliwości testowano różne warianty postępowania z pacjentem. [REDACTED]”
- „Efektywność profilaktyki ondansetronem (podawanym w monoterapii lub w skojarzeniu z deksametazonem) oszacowano w oparciu o badania RCT, w których OND podawano dożylnie w dawce 32 mg (dawka wycofana z obrotu ze względów bezpieczeństwa). W ramach głównego scenariusza analizy zastosowano dawki na poziomie [REDACTED] dla populacji MEC i [REDACTED] dla populacji HEC (zgodnie z zaleceniami [REDACTED]) – [REDACTED]. Z powodu braku stosownych danych, efekty zdrowotne dla OND w formie doustnej przyjęto na poziomie efektywności OND w formie dożylnej.”
- „W przypadku profilaktyki w skojarzeniu z deksametazonem nie uwzględniono kosztów deksametazonu w dniu podania chemioterapii, ze względu na fakt, że nie stanowi on kosztu różniącego. W przypadku podania deksametazonu w formie dożylnej (wskazany w skojarzeniu z ondansetronem i palonosetronem) koszt leku wliczany jest w koszt hospitalizacji związanej z podaniem chemioterapii, gdyż podawany jest on wyłącznie w leczeniu szpitalnym i nie znajduje się w wykazie leków refundowanych.”

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

- [redacted] Wartości tych parametrów testowano w jednokierunkowej analizie wrażliwości przyjmując wartości skrajne (100% podania dożylnego oraz 100% podania doustnego)."
- „Wartości użyteczności uwzględnione w analizie podstawowej oszacowano w oparciu o badanie przeprowadzone w populacji kobiet z rakiem jajowodu lub otrzewnej.” Populacja docelowa analizy wnioskodawcy „obejmuje pacjentów obojga płci z dowolnym typem nowotworu. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.”

„Jednym z czynników ryzyka wystąpienia nudności i wymiotów związanych z chemioterapią jest wystąpienie CINV w czasie poprzedniego cyklu chemioterapii, co może mieć wpływ na dawkowanie leków przeciwwymiotnych.”

Ponadto w analizie wnioskodawcy założono [redacted]

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 19. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę modelowej populacji pacjentów?	TAK	Brak
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK/?	Niepewność dotycząca założenia przewagi PAL p.o. nad OND w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z MEC (brak badań bezpośrednio porównujących obie technologie).
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Brak
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej**	TAK	Brak

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

W ramach weryfikacji poprawności modelu ekonomicznego dokonano replikacji wszystkich scenariuszy podstawowych i probabilistycznej analizy wrażliwości oraz wybranych scenariuszy jednokierunkowej analizy wrażliwości. Weryfikacji została również poddana struktura modelu oraz poprawność wykonywanych obliczeń. Typ zastosowanej analizy oraz struktura modelu nie budzi zastrzeżeń analityków, poza horyzontem czasowym, który pozwala zidentyfikować koszty i korzyści zdrowotne tylko do 5 dnia po podaniu chemioterapii (są znane przypadki wymiotów wywołanych podawaniem CTH utrzymujące się nawet do kilkunastu dni po zastosowaniu leczenia).

Wartości wejściowe użyte w kalkulatorze są zgodne z wartościami wyszczególnionymi w papierowej wersji analizy. Wyniki przedstawione w wersji papierowej analizy są zgodne z wynikami uzyskanymi po uruchomieniu elektronicznej wersji modelu za pomocą MS Excel (dotyczy to zarówno wyniku analizy scenariuszy podstawowych, jednokierunkowej analizy wrażliwości jak i probabilistycznej analizy wrażliwości).

Wyniki uzyskane za pomocą modelu charakteryzują się niepewnością, która wynika z zastosowania następujących założeń: dla populacji HEC: przyjęcie takiej samej skuteczności dla monoterapii jak dla terapii skojarzonej z kortykosteroidami oraz dla populacji MEC przyjęcie takiej samej skuteczności dla terapii skojarzonej jak dla monoterapii. Ponadto również przyjęte przez wnioskodawcę założenie, mówiące o tym, iż niezależnie od postaci farmaceutycznej i drogi podania palonosetron będzie wykazywał przewagę nad ondansetronem w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z MEC wydaje się być obarczone niepewnością. Powyższe ograniczenia zostały zidentyfikowane oraz opisane w analizie przedłożonej przez wnioskodawcę.



4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 20. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania palonosetronu z ondansetronem w 5 dniowym horyzoncie czasowym dla populacji MEC oraz HEC

Wzrost	Palonosetron		Ondansetron		Różnica		
	MEC	HEC	MEC	HEC	MEC	HEC	HEC - MEC
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0	0	0

Tabela 21. Zestawienie kosztów dla porównania palonosetronu z ondansetronem w 5 dniowym horyzoncie czasowym – populacja MEC

Wzrost	Palonosetron		Ondansetron		Różnica
	MEC	HEC	MEC	HEC	
Wzrost 1,60 - 1,70					
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0
Wzrost 1,70 - 1,80					
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0
1,70 - 1,80	0	0	0	0	0

Tabela 22. Zestawienie kosztów w 5 dniowym horyzoncie czasowym – populacja HEC

Wzrost	Palonosetron		Ondansetron		Różnica		
	MEC	HEC	MEC	HEC	MEC	HEC	HEC - MEC
Wzrost 1,60 - 1,70							
1,60 - 1,70	0	0	0	0	0	0	0

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Populacja MEC

Wyniki analizy wnioskodawcy przedstawiono dla populacji osób przyjmujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego dla:

- **Palonosetron p.o. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w monoterapii, palonosetron p.o. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v lub p.o. (populacja mieszana) w terapii skojarzonej z deksametazonem,**
- **Palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w monoterapii, palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w terapii skojarzonej z deksametazonem.**

Z powodu braku odpowiednich badań RCT (dostępne jest badanie RCT dotyczące PAL i OND stosowanych jedynie w monoterapii), w analizie wnioskodawcy przyjęto identyczną skuteczność dla terapii skojarzonej z deksametazonem (zarówno dla palonosetronu, jak i ondansetronu), jak w przypadku monoterapii dla kolejnych cykli terapii. Również z powodu braku odpowiednich badań RCT (dostępne jest jedynie badanie RCT porównujące palonosetron w podaniu doustnym z palonosetronem w podaniu dożylnym), przyjęto taką samą skuteczność palonosetronu w podaniu doustnym, jak w przypadku palonosetronu w podaniu dożylnym.

Palonosetron w podaniu doustnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Również z perspektywy wspólnej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Palonosetron w podaniu dożylnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej [redacted] palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]. W pozostałych scenariuszach analizy podstawowej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted].

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted].

Populacja HEC

Wyniki analizy wnioskodawcy przedstawiono dla populacji osób przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym przy wykorzystaniu danych z porównania bezpośredniego dla:

- palonosetron i.v. w monoterapii vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w monoterapii,
- palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs. ondansetron i.v. lub p.o. (populacja mieszana) w terapii skojarzonej z deksametazonem.

Dodatkowo wnioskodawca przedstawił wyniki dla porównania palonosetron i.v. w terapii skojarzonej z deksametazonem vs terapia trójlekowa ondansetron i.v. + aprepitant + deksametazon, [redacted].

Z powodu braku odpowiednich badań RCT (dostępne są jedynie dane dotyczące efektywności terapii skojarzonej z kortykosteroidami), w analizie wnioskodawcy przyjęto identyczną skuteczność dla monoterapii (zarówno dla palonosetronu lub ondansetronu), jak w przypadku terapii skojarzonej z deksametazonem.

Palonosetron w podaniu dożylnym

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted].

[redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] a z perspektywy wspólnej wynosi ona [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted].

Palonosetron w podaniu dożylnym

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted].

Z kolei [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted].

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 24. Cena progowa palonosetronu dla wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej.

[redacted]	[redacted]	[redacted]			[redacted]	
		[redacted]		[redacted]	[redacted]	
		[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

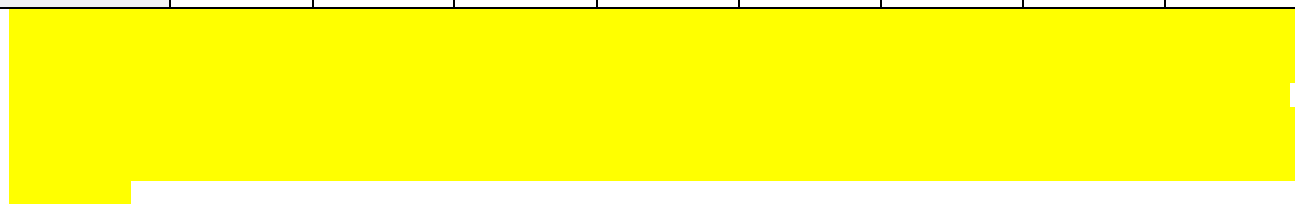
u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 25. Wybrane wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[redacted]	[redacted]		[redacted]		[redacted]			
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]								
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]



Jednokierunkowa analiza wrażliwości wykazała, iż największy wpływ na inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności mają następujące scenariusze:

Populacja MEC, palonosetron w podaniu doustnym

- [redacted]

Populacja MEC, palonosetron w podaniu dożylnym

- [redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

- [redacted]
- [redacted]

Populacja HEC, palonosetron w podaniu dożylnym

- [redacted]
- [redacted]

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi®) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).”

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-użyteczności, dla 5-cio dniowego horyzontu czasowego.

Populacja MEC

Palonosetron w podaniu doustnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Również z perspektywy wspólnej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Palonosetron w podaniu dożylnym [redacted]

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej [redacted] palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]. W pozostałych scenariuszach analizy podstawowej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted].

Populacja HEC

Palonosetron w podaniu dożylnym [redacted]

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] a z perspektywy wspólnej wynosi ona [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted].

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Palonosetron w podaniu dożylnym

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem

Z kolei dla obydwu analizowanych perspektyw, terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem. Natomiast dla obydwu analizowanych perspektyw średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy oszacowanie przewidywanych wydatków płatnika w przypadku podjęcia decyzji o finansowaniu palonosetronu (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o średnim (MEC) i wysokim (HEC) działaniu wymiotnym z wybranymi opcjami terapeutycznymi dostępnymi w Polsce. Proponowane finansowanie obejmuje:

- refundację w dawce
- refundację w dawce

Populacja i wielkość sprzedaży

[Redacted content]

[Redacted content]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

Perspektywa płatnika publicznego (NFZ) oraz perspektywa wspólna płatnika i pacjentów (NFZ + pacjent, w przypadku współpłacenia za leki).

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[Redacted text block]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 28. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?		
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Brak
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?		
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?		
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Brak
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?		
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?		

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?		
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	Brak
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?		
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	Brak
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	Brak

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Poniższa tabela podaje oszacowania Eksperta klinicznego, do którego zwrócili się analitycy AOTM z prośbą o przedstawienie liczby osób, które będą leczone w ramach wnioskowanego wskazania.

Tabela 30. Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperckim

Ekspert	Oszacowania populacji docelowej przedstawione w stanowisku eksperckim
	Bardzo jest trudna do oszacowania liczba chorych, którym można by zastosować wymienioną technologię. Być może Narodowy Fundusz Zdrowia dysponuje liczbą chorych leczonych chemioterapią wysoko i średnioemetogenną. Wydaje się, że potencjalnymi chorymi, którym można by zastosować palonosetron są między innymi chorzy otrzymujący chemioterapię zawierającą cisplatynę i antracykliny, ponieważ u tych chorych często występują poza wymiotami i nudnościami ostrymi, również nudności i wymioty późne.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Ekspert do którego zwrócił się AOTM nie był w stanie wskazać wielkość populacji docelowej, jednocześnie wskazując płatnika publicznego, który dysponuje dokładnymi danymi dla tej grupy pacjentów.

W dniu 12 lipca 2013 r. pismem znak: NFZ/CF/2013/073/0225/W/18897/ALA Prezes NFZ przekazał m.in. dane dotyczące refundacji ondansetronu i tropisetronu w ramach refundacji, w zakresie umowy leczenia szpitalne chemioterapia w okresie 2010 - pierwszy kwartał 2013 r. Z przekazanych danych wynika, iż liczba pacjentów leczonych za zastosowaniem ondansetron i tropisteronu dotyczyła od 111 tys. pacjentów w 2010 roku do 140 tys. pacjentów w 2012 roku, natomiast w pierwszym kwartale 2013 sprawozdano do NFZ leczenie z zastosowanie ww. stacji czynnych dla 64 tys. osób. Należy zaznaczyć, iż przedstawione poniżej zestawienie dotyczy lecznictwa szpitalnego.

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 31. Refundacja ondansetronu i tropisetronu w ramach chemioterapii wg danych przekazanych przez NFZ

Substancja	2010		2011		2012		2013	
	PESEL	Wartość*	PESEL	Wartość*	PESEL	Wartość*	PESEL	Wartość*
Ondansetron (p.o)	5 959	710 317,98	5 602	454788,90	5 864	396736,21	1 912	42868,92
Ondansetron (inj)	109 455	3959 440,30	125 245	4314652,61	138240	3411 131,26	63 113	488 966,76
Tropisetron (inj)	3	2518,15	3	302,95	2	468,00	0,00	0,00
Łącznie	111 744	4 672 276,43	127 430	4 769 744,47	140 054	3 808 335,47	64 029	531 835,68

*wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych - w korespondencji nie podano czy są to punkty rozliczeniowe NFZ czy wartość poniesionej refundacji w PLN.

Komentarz analityków AOTM: W przekazanej korespondencji nie wskazano co oznacza pozycja „wartość rozliczonych jednostek rozliczeniowych” można domniemywać że chodzi o rozliczenie monetarne (PLN) lub o punkty rozliczeniowe NFZ. Niewielką liczbę pacjentów leczonych tropisetronem (inj.) można tłumaczyć faktem, że obecnie nie ma on pozwolenia na dopuszczenie do obrotu na terenie Polski. W korespondencji z NFZ przekazano także dane dotyczące refundacji otwartej, ale ze względu na sposób ich przedstawienia (tabele bez opisanych wierszy, skróty w nazwach nagłówków) oraz brak komentarza wyjaśniającego zrezygnowano ich prezentacji w niniejszym dokumencie.



[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]			
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]
[redacted]		[redacted]	[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

Nie dotyczy

5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

[Redacted text block]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W wyniku przeprowadzonego niesystematycznego wyszukiwania aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego, dotyczących zastosowania palonosetronu w profilaktyce nudności i wymiotów w populacji osób dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim i wysokim potencjale emetogennym, w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych odnaleziono 5 rekomendacji klinicznych, z których jedynie jedna jest oparta na przeglądzie systematycznym badań klinicznych, pozostałe są zaś konsensusem ekspertów klinicznych.

Odnalezione zagraniczne rekomendacje zalecają stosowanie palonosetronu jako preferowanego antagonistę 5-HT₃ u pacjentów przyjmujących MEC (w skojarzeniu z deksametazonem i/bez antagonisty NK1). Ponadto większość z nich wyróżnia wnioskowaną technologię (w połączeniu z deksametazonem i aprepitantem) jako preferowanego antagonistę 5-HT₃ u chorych leczonych HEC. Jedynie polskie wytyczne nie wyróżniają stosowania palonosetronu spośród innych antagonistów 5-HT₃, jednakże podkreślają one fakt, iż jako jedyny setron oprócz zapobiegania nudnościom i wymiotom typu ostrego – zmniejsza on częstość dolegliwości typu późnego.

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
NCCN 2013 (v.1.2014)	Przeciwdziałanie wymiotom wywołanym stosowaniem	Panel ekspertów.	NCCN rekomenduje palonosetron jako preferowanego antagonistę 5-HT₃ w skojarzeniu z deksametazonem i aprepitantem w profilaktyce fazy ostrej i późnej dla pacjentów

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

USA	chemioterapii u osób dorosłych.		otrzymujących HEC i.v. oraz jako preferowanego antagonistę 5-HT3 w skojarzeniu z deksametazonem oraz opcjonalnie z antagonistą NK1 w MEC i.v. Natomiast nie jest wymieniany jako jeden z antagonistów 5-HT3 w profilaktyce wymiotów w CTH p.o.
MASCC, ESMO 2013 Europa	Przeciwdziałanie CINV w populacji MEC i HEC.	Konsensus grupy ekspertów.	Wytyczne te wymieniają palonosetron jako jeden z antagonistów 5-HT-3 stosowanych w celu profilaktyki nudności i wymiotów fazy ostrej w HEC oraz w skojarzeniu z deksametazonem i antagonistą NK1 (dla pacjentów przyjmujących AC), jak również jako preferowanego antagonistę 5-HT3 w skojarzeniu z deksametazonem (dla pacjentów przyjmujących MEC) . Ponadto w przypadku stosowania chemioterapii AC oraz niedostępności antagonistów receptora NK1 wytyczne te zalecają stosowanie palonosetronu (preferowanego spośród innych antagonistów 5-HT3).
PUO 2011 Polska	Nudności i wymioty związane z chemioterapią i radioterapią	Konsensus grupy ekspertów.	W celu profilaktyki oraz leczenia nudności i wymiotów wytyczne te rekomendują stosowanie leków antyemetogennych m.in.: antagonistów receptora 5-HT3, w tym wnioskowaną technologię. Palonosetron charakteryzuje się dłuższym okresem półtrwania i większym powinowactwem do receptora 5-HT3 w porównaniu do innych setronów. Jak podają wytyczne: w kilku badaniach klinicznych wykazano, że palonosetron – oprócz <u>zapobiegania nudności i wymiotom typu ostrego</u> – <u>zmniejsza częstość dolegliwości typu późnego</u> . Ponadto stosowanie palonosetronu można rozważyć w przypadku braku kontroli CINV w trakcie CTH o wysokim potencjale emetogennym.
ASCO 2011 Świat	Przeciwdziałanie CINV w populacji MEC i HEC.	Rekomendacja wydana na podstawie systematycznego przeglądu badań klinicznych w bazach, m.in. MEDLINE and The Cochrane Library.	Wytyczne te określają palonosetron jako preferowanego antagonistę 5-HT3 w terapii chorych otrzymujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym (w połączeniu z deksametazonem) oraz jako jeden z zalecanych 5-HT3, stosowanych w skojarzeniu z antagonistami NK1 oraz deksametazonem w przypadku HEC .

9.2. Rekomendacje refundacyjne

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych przeszukano strony internetowe agencji HTA i ministerstw zdrowia poszczególnych państw. Odnaleziono siedem publikacji w języku angielskim, które dotyczyły następujących państw: Kanady, Francji, Finlandii, Szkocji i Australii.

Cztery z wyszukanych rekomendacji (CDEC 2013, HAS 2007, SMC 2005, PBAC 2010) dotyczyły palonosetronu w podaniu dożylnym i obejmowały obydwie populacje osób dorosłych tj. pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym (MEC) i pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym (HEC). Dwie z pośród prezentowanych rekomendacji (CEDC 2013, SMC 2013) obejmowały stosowanie palonosetronu w formie doustnej u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię MEC.

Pozytywne rekomendacje dla palonosetronu w postaci roztworu do wstrzykiwań zostały wydane we Francji, Szkocji i Australii. Natomiast refundacja palonosetronu w postaci kapsułek miękkich. Została rekomendowana w Szkocji.

Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
Palonosetron w postaci roztworu do iniekcji		
CDEC (Kanada), 2013 i.v.	Finansowanie palonosetronu (ALOXI) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC.	Rekomendacja negatywna Palonosetron (ALOXI) w iniekcji 0,25 mg nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście we wskazaniu przeciwdziałanie epizodom emetycznym wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim (MEC) i wysokim potencjale emetogennym (HEC).

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

		Rekomendacja była uzasadniona znaczącą niepewnością co do efektywności kosztowej palonosetronu w obydwu populacjach pacjentów zarówno MEC jak i HEC.
PBAC (Australia), 2010	Finansowanie palonosetronu (Onicit) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV.	Rekomendacja pozytywna Palonosetron (Onicit) w iniekcji 0,25 mg jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych. W rekomendacji zawarto ograniczenie do zapobiegania nudnościom i wymiotom wynikającym z podania cytotoksycznej chemioterapii stosowanej w leczeniu choroby nowotworowej, w czasie 48 godzin od podania chemioterapii. Rekomendacja została wydana po przeprowadzeniu analizy minimalizacji kosztów. Autorzy analizy założyli taką samą efektywność dawki 0,25 mg palonosetronu jak dawki 12 mg ondansetronu.
FinOHTA (Finlandia), 2008	Porównanie palonosetronu z ondansetronem w zakresie efektywności i efektywności kosztowej.	Autorzy analizy stwierdzili iż stosowanie palonosetronu u pacjentów otrzymujących MEC prawdopodobnie skutkuje większą liczbą pacjentów bez nudności i wymiotów w fazie ostrej niż przy terapii ondansetronem. U podobnej liczby pacjentów otrzymującej HEC leczonej palonosetronem nie odnotowano nudności i wymiotów w porównaniu z terapią ondansetronem. Autorzy wnioskowali także, iż efektywność kosztowa leczenia palonosetronem w porównaniu z terapią ondansetronem jest mało prawdopodobna biorąc pod uwagę założenie, że próg opłacalności wynosi NOK 500 000.
HAS (Francja), 2007	Finansowanie palonosetronu (ALOXI) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC.	Rekomendacja pozytywna Palonosetron (ALOXI) w iniekcji 0,25 mg jest rekomendowany do umieszczenia na liście refundacyjnej we wskazaniu przeciwdziałanie nudnościom i wymiotom u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim i wysokim potencjale emetogennym. Refundacja na poziomie 65%. Ponadto HAS zdecydował także o dalszym monitorowaniu skuteczności ALOXI w profilaktyce CINV dla populacji MEC w celu ustalenia skuteczności w warunkach praktyki klinicznej.
SMC (NHS Scotland), 2005	Finansowanie palonosetronu (ALOXI) i.v. 0,25 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC.	Rekomendacja pozytywna Palonosetron (ALOXI) w iniekcji 0,25 mg jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland u pacjentów otrzymujących MEC i HEC. Stwierdzono taką samą efektywność palonosetronu jak innych antagonistów receptorów 5-HT ₃ w fazie ostrej u pacjentów przyjmujących HEC oraz w fazie ostrej i późnej u pacjentów przyjmujących MEC. Zalecane dawkowanie do jednorazowe podanie dożylnie 30 minut przed przyjęciem chemioterapii. Palonosetron został porównany z dolasetronem, granisetronem, ondansetronem i tropisetronem.
Palonosetron w postaci kapsułek miękkich (podanie doustne)		
SMC (NHS Scotland), 2013	Finansowanie palonosetronu (ALOXI) p.o. 0,5 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC.	Rekomendacja pozytywna Palonosetron (ALOXI) w postaci doustnej, kapsułki 0,5 mg jest rekomendowany do stosowania w ramach NHS Scotland u pacjentów otrzymujących MEC. Lek w formie doustnej został uznany za nie gorszy (non-inferiority) niż w postaci dożylniej oraz zdaniem SMC nie generuje dodatkowych kosztów związanych ze stosowaniem go w terapii pacjentów otrzymujących MEC.
CDEC (Kanada), 2013 p.o.	Finansowanie palonosetronu (ALOXI) p.o. 0,5 mg w leczeniu CINV dla populacji pacjentów dorosłych przyjmujących MEC i HEC.	Rekomendacja negatywna Palonosetron (ALOXI) w postaci doustnej, kapsułki 0,5 mg nie jest rekomendowany do umieszczenia na liście leków refundowanych we wskazaniu przeciwdziałanie epizodom emetycznym wśród pacjentów przyjmujących chemioterapię. Decyzja została poparta brakiem pośrednich i bezpośrednich porównań palonosetronu w postaci doustnej (p.o.) z innymi antagonistami 5-HT ₃ podawanymi także doustnie w profilaktyce CINV. Przedstawiony model zakładał jednakową skuteczność palonosetronu podanego dożylnie i doustnie. Jednakże w badaniu tym nie wykazano non-inferiority doustnej dawki PAL względem dożylniej, w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie w fazie późnej.

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 39. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Aloxi w profilaktyce CINV związanych z HEC oraz MEC - podsumowanie

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	NCCN 2013 (v.1.2014)	+			Palonosetron to preferowany 5-HT3 RA w profilaktyce CINV związanych zarówno z MEC jak i HEC (profilaktyka fazy ostrej).
	Europa	MASCC/ESMO 2013	+			Palonosetron to preferowany 5-HT3 RA w skojarzeniu z deksametazonem w profilaktyce CINV związanych z MEC.
	Polska	PUO 2011	+			Palonosetron jest jedynie wymieniany jako jeden z antagonistów receptora 5-HT3. Jednakże przytoczono uwagę, iż zgodnie z wynikami badań wykazuje on skuteczność zapobieganiu CINV typu ostrego, jak również zmniejsza częstość dolegliwości typu późnego.
	Świat	ASCO 2011	+			Palonosetron to preferowany 5-HT3 RA w profilaktyce CINV związanych z MEC.
Rekomendacje refundacyjne	Kanada	CDEC, 2013			+	Palonosetron w podaniu dożylnym (MEC i HEC)
	Australia	PBAC, 2010	+			Palonosetron w podaniu dożylnym (MEC i HEC)
	Francja	HAS, 2007	+			Palonosetron w podaniu dożylnym (MEC i HEC)
	Szkocja	SMC, 2005	+			Palonosetron w podaniu dożylnym (MEC i HEC)
	Szkocja	SMC, 2013	+			Palonosetron w podaniu doustnym (MEC)
	Kanada	CDEC, 2013			+	Palonosetron w podaniu doustnym (MEC)

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach



[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	
Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu	<p>Aloxi (palonosetron) – roztwór do wstrzykiwań</p> <p>Według mnie palonosetron w formie dożylniej powinien być finansowany ze środków publicznych i stanowić jeszcze jedną możliwość w przeciwdziałaniu nudnościom i wymiotom u chorych leczonych chemioterapią o wysokim i umiarkowanym potencjale emetogennym, zwłaszcza jeśli występują nudności i wymioty późne. Obecnie np. nie ma możliwości podania przeciwwymiotnego innych leków, poza klasycznymi antagonistami 5HT3 u chorych leczonych dakarbazyną – lekiem o wysokiej emetogenności, a często są one niewystarczające w zapobieganiu nudnościom i wymiotom. Oddział nasz ma pewne pozytywne doświadczenia w stosowaniu Aloxi dożylnego u tego rodzaju chorych np. u chorych leczonych z powodu ziarnicy złośliwej programem ABVD. Dodatkowo lek ten stosuje się w pojedynczej dawce 0,25 mg dożylnie przed podaniem chemioterapii, ewentualnie w skojarzeniu z deksametazonem i nie powtarza się w następnych dniach po chemioterapii.</p> <p>Aloxi (palonosetron) – kapsułki miękkie</p> <p>Według mnie palonosetron w formie doustnej powinien być finansowany ze środków publicznych i stanowić jeszcze jedną możliwość w przeciwdziałaniu nudnościom i wymiotom u chorych leczonych chemioterapią o wysokim i umiarkowanym potencjale emetogennym, zwłaszcza jeśli występują nudności i wymioty późne. Forma doustna jest znacznie wygodniejsza niż dożylna, leki doustne można stosować w domu, zwłaszcza jeśli klasyczne leki z tej grupy są niewystarczające, a ponadto rozwój chemioterapii prowadzi do odkrywania coraz nowszych leków, które bardzo często są w formie doustnej, a więc profilaktyka przeciwwymiotna też wtedy powinna być doustna.</p>

Ekspert, który przekazał własną opinię wypowiedział się za finansowaniem palonosetronu ze środków publicznych. Jako argumenty za finansowaniem leku wymienił jego porównywalną skuteczność w kontroli nudności i wymiotów ostrych oraz wyraźnie wyższą skuteczność w kontroli nudności i wymiotów późnych w porównaniu do klasycznych antagonistów receptorów serotoniny (5-HT3). Ekspert podkreślił również, że lek ten jest umieszczony jako leczenie standardowe w standardach MASCC – ESMO i NCCN jako prewencja nudności i wymiotów w chemioterapii o silnej i umiarkowanej emetogenności. Jako dodatkowe argumenty za finansowaniem przedstawił zalety stosowania formy doustnej, która jest znacznie wygodniejsza niż dożylna. Podkreślił, że leki doustne można stosować w domu, zwłaszcza jeśli klasyczne leki z tej grupy są niewystarczające, a ponadto rozwój chemioterapii prowadzi do odkrywania coraz nowszych leków, które bardzo często są w formie doustnej, a więc profilaktyka przeciwwymiotna też wtedy powinna być doustna. Ekspert nie znalazł argumentów, które świadczyłyby przeciw finansowaniu palonosetronu ze środków publicznych.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów - do czasu ukończenia prac nad niniejszym opracowaniem nie otrzymano opinii organizacji pacjentów, do której wystąpiono z zapytaniem o przekazanie opinii

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotem wniosku jest zlecenie Ministra Zdrowia dotyczące przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTM, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTM na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy o refundacji w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Aloxi (palonosetron), 250 mcg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka, kod EAN 5909990219506 we wskazaniach: u dorosłych w zapobieganiu ostrym nudnościom i wymiotom na skutek chemioterapii przeciwnowotworowej o silnym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami; oraz u dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami;
- Aloxi (palonosetron), 500 mcg, kapsułka miękka, 1 kapsułka, kod EAN 5909990965106, we wskazaniu stosowanie produktu Aloxi u dorosłych jest zalecane w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanym z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym – w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami.

Aloxi było już przedmiotem oceny AOTM w 2010 roku, wówczas zarówno w opinii RK jak również Prezesa Agencji finansowanie palonosetronu ze środków publicznych było niezasadne (z uwagi na brak wystarczających dowodów potwierdzających istotnie lepszą efektywność kliniczną i bezpieczeństwo względem innych setronów, oraz istotnie wyższego kosztu stosowania).

Problem zdrowotny

Nudności to nieprzyjemne, niebolesne, subiektywne uczucie potrzeby zwymiotowania. Natomiast wymioty to gwałtowne wyrzucenie treści żołądka przez usta w wyniku silnych skurczów mięśni brzucha i klatki piersiowej. Stwierdzono, iż NiW w następstwie chemioterapii i radioterapii występują z różnym nasileniem u 70-80% chorych. Ich nasilenie jest ściśle związane z potencjałem emetogennym zastosowanych leków. Nie leczone CINV wpływają negatywnie na jakość życia pacjentów oraz na motywację pacjenta do dalszego leczenia, a także mogą prowadzić do odwodnienia oraz zaburzeń elektrolitowych, jak również długotrwałe zaburzenia odżywiania.

Celem terapii profilaktycznej jest zapobieżenie wystąpienia nudności i wymiotów, u chorych przyjmujących CTH. Całkowite wyeliminowanie wymiotów typu wczesnego jest możliwe u ok. 80%, a wymiotów typu późnego u 40-50% chorych. Nudności można skutecznie kontrolować u ponad 50% chorych

Alternatywne technologie medyczne

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej odnoszące się m.in. do profilaktyki CINV związanych z HEC oraz MEC wskazały 3 grupy leków stosowanych we wnioskowanych wskazaniach:

- antagoniści receptora 5-HT₃ (tzw. setrony – ondansetron, granisetron, tropisetron, ramosetron, dolasetron oraz palonosetron);
- kortykosteroidy (deksametazon i metyloprednizolon);
- antagoniści receptora NK-1 (aprepitant i fosaprepitant).

Wszystkie wytyczne u chorych z populacji HEC zalecają stosowanie trójlekowa terapia złożona z 5-HT₃ (m.in. **ondansetron**), kortykosteroidu (preferowany jest **deksametazon**) oraz antagonisty receptora NK-1 (**aprepitant** lub fosaprepitant) – leki pogrubione są obecnie w Polsce finansowane ze środków publicznych. Natomiast w populacji MEC wytyczne rekomendują stosowanie terapii dwulekowej składającej się z: antagonisty receptora 5-HT₃ oraz kortykosteroidu, gdzie wg wszystkich zagranicznych wytycznych spośród

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

setronów zaleca się stosowanie palonosetronu. Zgodnie z opinią eksperta klinicznego w Polsce zarówno w populacji MEC jak i HEC stosuje się powszechnie antagonistę 5-HT₃ (najczęściej ondansetron) w skojarzeniu z deksametazonem. Natomiast schemat trójlekowy (APR+OND+DEX) stosuje się u chorych otrzymujących cisplatynę w dawce $\geq 50 \text{ mg/m}^2$, bądź dokсорubicynę z cyklofosfamidem. Wnioskodawca wybrał jako komparator dla palonosetronu: ondansetron (który podobnie jak PAL może być stosowany w monoterapii, jak i w skojarzeniu z DEX) – dla populacji MEC oraz HEC. Dodatkowo wnioskodawca przedstawił porównanie PAL względem APR+OND+DEX – jako komparatora dodatkowego w populacji HEC. Zgodnie z powyższym w ocenie Agencji wybór komparatorów uznano za zasadny.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność w populacji MEC

Porównanie PAL p.o. z PAL i.v.

Pojedyncza doustna dawka PAL była nie mniej skuteczna (*non-inferior*) w porównaniu z podaniem dożylnym PAL w odniesieniu do całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego w okresie od 0 do 24 godz. (faza ostra) i od 0 do 120 godz. (faza ostra oraz późna analizowane łącznie) jednakże w okresie 24 do 120 godz. (faza późna) nie wykazano *non-inferiority* doustnej dawki PAL względem dożylnej.

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie, zdefiniowanej jako brak wymiotów i brak konieczności zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie ostrej: 81% vs 69%; OR = 1,94 (95%CI: 1,20; 3,13),
 - w fazie późnej: 74% vs 55%; OR = 2,32 (95%CI: 1,50; 3,59),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 69% vs 50%; OR = 2,23 (95%CI: 1,46; 3,41);
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów, zdefiniowanej jako brak wymiotów, konieczności zastosowania leczenia ratunkowego oraz wystąpienie co najwyżej łagodnych nudności:
 - w fazie ostrej: 76% vs 65%; OR = 1,69 (95%CI: 1,08; 2,66),
 - w fazie późnej: 67% vs 50%; OR = 1,98 (95%CI: 1,30; 3,00),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 63% vs 45%; OR = 2,09 (95%CI: 1,38; 3,16),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%; OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%; OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%; OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93),
- odsetka pacjentów niewymagających zastosowania leczenia ratunkowego:
 - w fazie późnej: 84% vs 76%; OR = 1,70 (95%CI: 1,02; 2,85),
- obserwowanej liczby epizodów wymiotnych. Liczba pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów wyniosła:
 - w fazie ostrej: 85% vs 71%, OR = 2,31 (95%CI: 1,38; 3,85),
 - w fazie późnej: 80% vs 62%, OR = 2,56 (95%CI: 1,61; 4,08),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 76% vs 55%, OR = 2,53 (95%CI: 1,63; 3,93).

Skuteczność w populacji HEC

Porównanie PAL i.v. z OND i.v.

Wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie późnej: 57% vs 47%; OR = 1,49 (95%CI: 1,02; 2,16),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 51% vs 39%; OR = 1,61 (95%CI: 1,11; 2,35),

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Z kolei w podgrupie pacjentów otrzymujących terapię dwuskładnikową (5-HT3 RA w połączeniu z deksametazonem), wykazano istotną statystycznie przewagę pojedynczej dawki PAL i.v. nad OND i.v. w odniesieniu do:

- całkowitej odpowiedzi na leczenie:
 - w fazie późnej: 42% vs 29%; OR = 1,81 (95%CI: 1,12; 2,93),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 41% vs 25%; OR = 2,09 (95%CI: 1,28; 3,43),
- całkowitej kontroli nudności i wymiotów:
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 37% vs 22%; OR = 2,06 (95%CI:1,24; 3,43),
- odsetka pacjentów całkowicie wolnych od wymiotów:
 - w fazie ostrej: 75% vs 59%; OR = 2,11 (95%CI: 1,28; 3,46),
 - w fazie późnej: 55% vs 39%; OR = 1,90 (95%CI: 1,20; 3,02),
 - w obu fazach analizowanych łącznie: 53% vs 33%; OR = 2,29 (95%CI: 1,43; 3,66).

Skuteczność praktyczna

Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę dwóch badań dotyczących skuteczności praktycznej palonosetronu sugerują, iż jego stosowanie wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia CINV powiązanych z koniecznością hospitalizacji lub wizyty w oddziale ratunkowym w każdej z analizowanych subpopulacji (chorzy otrzymujących cyklofosfamid w ramach terapii adjuwantowej z powodu raka piersi, oraz chorzy leczeni karboplatiną lub chorzy leczeni cisplatiną z powodu raka płuc).

Ponadto w kolejnym badaniu wykazano, iż stosowanie PAL w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV w przeliczeniu na 1 cykl CTH zarówno w populacji ogólnej (1,03 vs 1,16; $p < 0,001$), jak i podgrupie MEC/HEC (1,05 vs 1,17; $p = 0,022$). Podobne wyniki uzyskano w innym badaniu odnoszącym się do skuteczności praktycznej PAL, gdzie wykazano, iż stosowanie schematu z PAL (APR+PAL+DEX) w porównaniu z grupą kontrolną (5-HT3 RA I generacji) wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym prawdopodobieństwem wystąpienia niekontrolowanych epizodów CINV (17,5% vs 20,7% cykli, $p=0,0010$).

Bezpieczeństwo stosowania

Wyniki porównania bezpośredniego PAL i.v. oraz OND i.v. wskazują, iż częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem jest podobna dla obu tych terapii. Za zdarzenia niepożądane związane z leczeniem PAL w postaci dożylniej uznano ból głowy, zawroty głowy, zaparcia oraz biegunkę. Również ChPL dla PAL i.v. wymienia je jako częste działania niepożądane, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

Wyniki analizy bezpieczeństwa dla PAL w postaci doustnej wskazują, iż jego stosowanie może powodować ból głowy oraz zaparcia. Według ChPL dla PAL p.o., bóle głowy są częstym, a zaparcia są niezbyt częstym działaniem niepożądanim, które uznano za być może lub prawdopodobnie związane ze stosowaniem palonosetronu.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił badania, których autorzy wyrażają opinię, że wydaje się iż PAL w dawce terapeutycznej nie powoduje zaburzeń elektrokardiograficznych. Również ChPL dla PAL w postaci doustnej oraz dożylniej porusza problem dotyczący wydłużenia odstępu QTc. W dokumencie tym powołano się na wyniki badania, wskazującego na brak wpływu na wydłużenie odstępu QT/QTc, jak również innych odstępów EKG, dla dawek PAL m.in. 0,25 oraz 0,75 mg. A także brak zmian o znaczeniu klinicznym w częstości akcji serca, przewodnictwie przedsionkowo-komorowym i repolaryzacji serca. W ChPL dla obu postaci PAL zawarto także informację, iż podobnie jak w przypadku innych antagonistów 5-HT3, należy zachować ostrożność, stosując leczenie skojarzone palonosetronem i produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT u pacjentów z wydłużeniem odstępu QT lub z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia tego zaburzenia.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy przedłożonej przez wnioskodawcę jest „ocena opłacalności stosowania palonosetronu (Aloxi®) w monoterapii lub w terapii skojarzonej z kortykosteroidami w profilaktyce nudności i wymiotów u dorosłych pacjentów otrzymujących chemioterapię o średnim (MEC) lub wysokim potencjale emetogennym (HEC).”

Wnioskodawca przedstawił wyniki analizy kosztów-użyteczności, dla 5-cio dniowego horyzontu czasowego.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Populacja MEC

Palonosetron w podaniu doustnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Również z perspektywy wspólnej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu p.o. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio na [redacted].

Palonosetron w podaniu dożylnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, z perspektywy wspólnej [redacted] palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]. W pozostałych scenariuszach analizy podstawowej, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted], natomiast z perspektywy wspólnej [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted].

Populacja HEC

Palonosetron w podaniu dożylnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem. Różnica w całkowitych kosztach terapii między palonosetronem a ondansetronem wynosi z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [redacted] a z perspektywy wspólnej wynosi ona [redacted]. Natomiast ICUR oszacowano odpowiednio [redacted].

Palonosetron w podaniu dożylnym [redacted].

Według modelu wnioskodawcy, w przyjętym horyzoncie czasowym, [redacted] zarówno z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jak i perspektywy wspólnej, palonosetron i.v. w porównaniu z ondansetronem [redacted].

Z kolei [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw, terapia palonosetronem w porównaniu z ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted]. Natomiast [redacted] dla obydwu analizowanych perspektyw średni koszt terapii jednego pacjenta z zastosowaniem palonosetronu i.v. [redacted] koszt terapii jednego pacjenta ondansetronem w skojarzeniu z aprepitantem [redacted].

Wpływ na budżet płatnika publicznego

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)



Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

Brak uwag.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono siedem publikacji w języku angielskim, które dotyczyły następujących państw: Kanady, Francji, Finlandii, Szkocji i Australii. Cztery z wyszukanych rekomendacji (CDEC 2013, HAS 2007, SMC 2005, PBAC 2010) dotyczyły palonosetronu w podaniu dożylnym i obejmowały obydwie populacje osób dorosłych tj. pacjentów przyjmujących chemioterapię o średnim potencjale emetogennym (MEC) i pacjentów przyjmujących chemioterapię o wysokim potencjale emetogennym (HEC). Dwie z pośród prezentowanych rekomendacji (CEDC 2013, SMC 2013) obejmowały stosowanie palonosetronu w formie doustnej u dorosłych pacjentów przyjmujących chemioterapię MEC. Pozytywne rekomendacje dla palonosetronu w postaci roztworu do wstrzykiwań zostały wydane we Francji, Szkocji i Australii. Natomiast refundacja palonosetronu w postaci kapsułek miękkich została rekomendowana w Szkocji.

Uwagi dodatkowe

Brak uwag.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem zdrowotny

- ChPL Aloxi** Charakterystyka produktu leczniczego Aloxi (wersja z 14.08.2013 r.), strona internetowa: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000563/WC500024259.pdf (data dostępu: 5.09.2013)
- Laszlo 1983** Laszlo J. Nausea and vomiting as major complications of cancer chemotherapy. *Drugs*. 1983; 25 Suppl 1:1–7.
- PUO 2011** Krzakowski M, Jassem J, et al. „Nowotwory złośliwe płuca i płucnej”, strona internetowa: http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf [dostęp: 6.09.2013]
- Szczeklik 2011** Szczeklik A, et al. Choroby wewnętrzne., rozdział „Leczenie nowotworów – Wybrane powikłania leczenia nowotworów – Nudności i wymioty” – M. Krzakowski, K. Krzemieniecki, T. Sacha. Stan wiedzy na rok 2011. Wydaw: Medycyna Praktyczna, Kraków 2011

Wytyczne kliniczne

- ASCO 2011** Basch E, Prestrud AA, Hesketh PJ, i in. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2011; 29(31):4189–4198.
- MASCC/ESMO 2013** Wytyczne MASCC/ESMO 2011, strona internetowa: http://www.mascc.org/assets/documents/mascc_guidelines_english_2013.pdf (data dostępu: 6.09.2013)
- NCCN 2013 (v.1.2014)** Wytyczne NCCN 2013, strona internetowa: http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/antiemesis.pdf (data dostępu: 6.09.2013)
- PUO 2011** Krzakowski M, Jassem J, et al. „Nowotwory złośliwe płuca i płucnej”, strona internetowa: http://onkologia.zalecenia.med.pl/tom1/ptok_2011__03_Nowotwory_pluca_i_oplucnej.pdf (dostęp: 6.09.2013)

Analiza kliniczna

- Aapro 2006** Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, i in. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2006; 17(9):1441–1449.
- Aogi 2012** Aogi K, Sakai H, Yoshizawa H, i in. A phase III open-label study to assess safety and efficacy of palonosetron for preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in repeated cycles of emetogenic chemotherapy. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2012; 20(7):1507–1514.
- Balu 2011** Balu S, Buchner D, Craver C, i in. Palonosetron versus other 5-HT₃ receptor antagonists for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with cancer on chemotherapy in a hospital outpatient setting. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(4):443–455.
- Billio 2010** Billio A, Morello E, Clarke MJ. Serotonin receptor antagonists for highly emetogenic chemotherapy in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2010; (1):CD006272.
- Boccia 2013** Boccia R, Grunberg S, Franco-Gonzales E, i in. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2013;
- Botrel 2011** Botrel TE, Clark OA, Clark L, i in. Efficacy of palonosetron (PAL) compared to other serotonin inhibitors (5-HT₃R) in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving moderately or highly emetogenic (MoHE) treatment: systematic review and meta-analysis. Supportive Care in Cancer: Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2011; 19(6):823–832.
- Cartmell 2003** Cartmell A, Ferguson S, Yanagihara R, i in. Protection against chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) is maintained over multiple cycles of moderately (MEC) or highly emetogenic chemotherapy (HEC) by palonosetron, a potent 5-HT₃ receptor antagonist. *Proc Am Soc Clin Oncol* 22:2003 (abstr 3041).
- ChPL Aloxi** Charakterystyka produktu leczniczego Aloxi (wersja z 14.08.2013 r.), strona internetowa: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000563/WC500024259.pdf (data dostępu: 5.09.2013)
- Dogan 2012** Dogan U, Yavas G, Tekinalp M, i in. Evaluation of the acute effect of palonosetron on transmural dispersion of myocardial repolarization. *European review for medical and pharmacological sciences*. 2012; 16(4):462–468.
- Dos Santos 2012** Dos Santos LV, Souza FH, Brunetto AT, i in. Neurokinin-1 receptor antagonists for chemotherapy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Journal of the National Cancer Institute*. 2012; 104(17):1280–1292.
- Giglio 2000** Del Giglio A, Soares HP, Caparroz C, i in. Granisetron is equivalent to ondansetron for prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting: results of a meta-analysis of randomized controlled trials. *Cancer*. 2000; 89(11):2301–2308.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

- Giralt 2011** Giralt SA, Mangan KF, Maziarz RT, i in. Three palonosetron regimens to prevent CINV in myeloma patients receiving multiple-day high-dose melphalan and hematopoietic stem cell transplantation. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2011; 22(4):939–946.
- Gonullu 2012** Gonullu G, Demircan S, Demirag MK, i in. Electrocardiographic findings of palonosetron in cancer patients. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(7):1435–1439.
- Gralla 2003** Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, i in. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(10):1570–1577.
- Hatoum 2012** Hatoum HT, Lin S-J, Buchner D, i in. Comparative clinical effectiveness of various 5-HT₃ RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(5):941–949.
- Jantunen 1997** Jantunen IT, Kataja VV, Muhonen TT. An overview of randomised studies comparing 5-HT₃ receptor antagonists to conventional anti-emetics in the prophylaxis of acute chemotherapy-induced vomiting. *European journal of cancer (Oxford, England: 1990)*. 1997; 33(1):66–74.
- Jin 2012** Jin Y, Wu X, Guan Y, i in. Efficacy and safety of aprepitant in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a pooled analysis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(8):1815–1822.
- Jin 2013** Jin Y, Sun W, Gu D, i in. Comparative efficacy and safety of palonosetron with the first 5-HT₃ receptor antagonists for the chemotherapy-induced nausea and vomiting: a meta-analysis. *European journal of cancer care*. 2013; 22(1):41–50.
- Jordan 2007** Jordan K, Hinke A, Grothey A, i in. A meta-analysis comparing the efficacy of four 5-HT₃-receptor antagonists for acute chemotherapy-induced emesis. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2007; 15(9):1023–1033.
- Likun 2011** Likun Z, Xiang J, Yi B, i in. A systematic review and meta-analysis of intravenous palonosetron in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in adults. *The Oncologist*. 2011; 16(2):207–216.
- Lin 2012** Lin S-J, Hatoum HT, Buchner D, i in. Impact of 5-HT₃ receptor antagonists on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a retrospective cohort study. *BMC health services research*. 2012; 12:215.
- Mattiuzzi 2010** Mattiuzzi GN, Cortes JE, Blamble DA, i in. Daily palonosetron is superior to ondansetron in the prevention of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with acute myelogenous leukemia. *Cancer*. 2010; 116(24):5659–5666.
- Noor 2012** Noor R, Bedikian AY, Mahoney S, i in. Comparison of two dosing schedules of palonosetron for the prevention of nausea and vomiting due to interleukin-2-based biochemotherapy. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(10):2583–2588.
- Prescrire 2012** *Fiche E2D : torsades de pointes médicamenteuses en bref*, La Revue Prescrire 2012 32 (350) – suppl. Interactions Medicamenteuses
- Schwartzberg 2011** Schwartzberg L, Jackson J, Jain G, i in. Impact of 5-HT₃ RA selection within triple antiemetic regimens on uncontrolled highly emetogenic chemotherapy-induced nausea/vomiting. *Expert review of pharmacoeconomics & outcomes research*. 2011; 11(4):481–488.
- Voisin 2012** Voisin D, Grunberg S. Safety and efficacy of oral palonosetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) over multiple cycles of moderately emetogenic chemotherapy (MEC). *European Society for Medical Oncology*. 2012 (abstr 3236).
- Yavas 2012** Yavas C, Dogan U, Yavas G, i in. Acute effect of palonosetron on electrocardiographic parameters in cancer patients: a prospective study. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(10):2343–2347.

Analizy ekonomiczne

- Gralla 2003** Gralla R, Lichinitser M, Van Der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO*. 2003; 14(10):1570–1577
- Grunberg 1996** Grunberg SM, Boutin N, Ireland A, i in. Impact of nausea/vomiting on quality of life as a visual analogue scale-derived utility score. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 1996; 4(6):435–439.
- Hatoum 2012** Hatoum HT, Lin S-J, Buchner D, i in. Comparative clinical effectiveness of various 5-HT₃ RA antiemetic regimens on chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with hospital and emergency department visits in real world practice. *Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*. 2012; 20(5):941–949.
- Lin 2012** Lin S-J, Hatoum HT, Buchner D, i in. Impact of 5-HT₃ receptor antagonists on chemotherapy-induced nausea and vomiting: a retrospective cohort study. *BMC health services research*. 2012; 12:215.

u chorych dorosłych w zapobieganiu nudnościom i wymiotom związanych z chemioterapią przeciwnowotworową o umiarkowanym działaniu wymiotnym (podanie doustne i dożylnie) oraz o silnym działaniu wymiotnym (podanie dożylnie)

Obwieszczenie Ministra Zdrowia	Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. http://www.mz.gov.pl/wwwmz/index?mr=m111111&ms=&ml=pl&mi=&mx=0&mt=&my=0&ma=031579
Sun 2005	Sun CC, Bodurka DC, Weaver CB, i in. Rankings and symptom assessments of side effects from chemotherapy: insights from experienced patients with ovarian cancer. Supportive care in cancer: official journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer. 2005; 13(4):219–227.
Rekomendacje finansowe	
CDEC 2013 i.v.	The Canadian Drug Expert Committee Final Recommendation, Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, Palonosetron injection (Aloxi IV – Eisai Limited), Indication: Chemotherapy- Induces Nausea and Vomiting, 15 maja 2013, strona internetowa: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aloxi%20IV_may-17-13.pdf
CDEC 2013 p.o.	Final The Canadian Drug Expert Committee Recommendation, Canadian Agency for Drug and Technologies in Health, Palonosetron capsule (Aloxi– Eisai Limited), Indication: Chemotherapy- Induces Nausea and Vomiting, 24 kwietnia 2013, strona internetowa: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Aloxi%20PO_April-25-13.pdf
FinOHTA 2008	Nasjonalt kunnskapssenter for helsetjenesten, Sammenligning av palonosetron og ondansetron med hensyn på klinisk nytte og kostnad/effekt ved forebygging av kvalme og oppkast i forbindelse med kjemoterapi hos kreftpasienter., czerwiec 2008, strona internetowa: http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/Sammenligning+av+palonosetron+og+ondansetron+med+hensyn+p%C3%A5+klinisk+nytte+og+kostnad+effekt+ved+forebygging+av+kvalme+og+oppkast+i+forbindelse+med+kjemoterapi+hos+kreftpasienter.3140.cms
HAS 2007	Haute Autorité de Santé, TRANSPARENCY COMMITTEE, Opinion: ALOXI 250 µg solution for injection B/1 – CIP 375,482-8, 31 stycznia 2007, strona internetowa: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ct_3936_aloxi_ang_2009-06-04_15-58-44_150.pdf
PBAC 2010	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee : PUBLIC SUMMARY DOCUMENT PALONOSETRON HYDROCHLORIDE, solution for injection vial, 250 micrograms in 5 mL, Onicit®, marzec 2010, strona internetowa: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/9C0B9C1A2080A8BACA25774D0007528B/\$File/Palonosetron%20Mar%202010.pdf
SMC 2005	Scottish Medicines Consortium: palonosetron 250 micrograms solution for injection (Aloxi®) Cambridge Laboratories No. (208/05), 4 październik 2005, strona internetowa: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/palonosetron_Aloxi_205-05_.pdf
SMC 2013	Scottish Medicines Consortium: palonosetron 500microgram soft capsules (Aloxi®) (No: 838/13) Sinclair IS Pharma, 11 stycznia 2013, strona internetowa: http://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/palonosetron_Aloxi_Abbreviated_FINAL_January_2013_for_website.pdf

14. Załączniki

- Zal. 1. Analiza Problemu Decyzyjnego: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.0 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted]
- Zal. 2. Analiza Kliniczna: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.0 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted]
- Zal. 3. Analiza Ekonomiczna: Palonosetron (Aloxi) w profilaktyce nudności i wymiotów u pacjentów dorosłych otrzymujących chemioterapię o średnim lub wysokim potencjale emetogennym, Wersja 1.10 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted]
- Zal. 4. Analiza wpływu na budżet: Palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, Wersja 1.10 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted]
- [redacted] Analiza racjonalizacyjna: Palonosetron w profilaktyce nudności i wymiotów indukowanych chemioterapią, Wersja 1.00 [redacted] 2013, Autorzy: [redacted], [redacted]
- Zal. 6. Odpowiedzi Wnioskodawcy do stwierdzonych w piśmie [redacted] niezgodności.